Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Experimentelle Untersuchungen zum Galleabfluß nach verschiedenen Gallengangsanastomosen im Hinblick auf orthotope Lebertransplantationen.

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HEINZ GUT
aus Winnenden

1983

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Experimentelle Untersuchungen zum Galleabfluß nach verschiedenen Gallengangsanastomosen im Hinblick auf orthotope Lebertransplantationen.

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HEINZ GUT
aus Winnenden

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Bockhorn

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Schindler

---

gedruckt und geschrieben bei H.- J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen, Vor dem Kreuzberg

Herrn Priv. Doz. Dr. Hermann Bockhorn, Leiter der Abteilung für experimentelle Chirurgie, bin ich für die interessante und fordernde Themenstellung zu Dank verpflichtet.

Herrn Priv. Doz. Dr. Gerhard Schindler, Mediz. Strahleninstitut, danke ich herzlichst für seine stets aktive Mithilfe, den radiologischen Teil dieser Arbeit zu bewältigen.

Herrn Priv. Doz. Dr. Götz Müller, Chirurgische Klinik, danke ich für seine Mitarbeit im operativen Teil und für die Gewinnung der makroskopischen und mikroskopischen Morphologie ganz außerordentlich.

Herrn cand. med. W. Niesswand bin ich dafür dankbar, daß er mit die serologischen Werte überlassen hat.

Dank sagen möchte ich auch den Mitarbeitern der Abteilung für experimentelle Chirurgie, allen voran Frau Wolf.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547620_0049

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1	Allgemeine Vorbemerkungen	1
1.2	Indikationen zur Lebertransplantation	1
1.3	Limitierende Faktoren	2
1.4	Ein-Jahres-Überlebensrate	2
1.5	Ursachen biliärer Komplikationen	2
1.6	Problemstellung	3
2	MATERIAL UND METHODEN	4
2.1	Operationsmethoden	4
2.1.1	Gruppe I: End-zu-End Anastomose des Choledochus	4
2.1.2	Gruppe II: Choledocho-Jejunostomie	4
2.1.3	Gruppe III: Cholecysto-Jejunostomie	5
2.1.4	Gruppe IV: Interposition der Gallenblase	5
2.1.5	Gruppe V: Choledocho-Jejunostomie ohne direkte Anastomosennaht	5
2.2	Serologie	9
2.3	Röntgen	9
2.4	Quantitative hepatobiliäre Funktionsszintigraphie (quant. HBFS)	11
2.4.1	Prinzip der quant. HBFS	11
2.4.1.1	^{99m}TC Diaethyl-IDA	11
2.4.1.2	Aufnahmeverfahren	12
2.4.1.3	Auswertung	12
2.4.1.4	Operative Voraussetzung zur quant. HBFS	14
2.4.2	Praktische Durchführung der quant. HBFS	14
2.4.2.1	Zeitlicher Ablauf und vorbereitende Maßnahmen	14
2.4.2.2	Narkosemedikation	14
2.4.2.3	Lagerung	14
2.4.2.4	Untersuchungsgerät	14

3	ERGEBNISSE	16
3.1	Kontrolltiere	16
3.1.1	Serologie	16
3.1.2	Röntgen	16
3.1.3	Nuklearmedizin	16
3.2	Ergebnisse der einzelnen Operationsgruppen	16
3.2.1	Gruppe I	17
3.2.1.1	Tier 481	17
3.2.1.2	Tier 482	17
3.2.1.3	Tier 483	22
3.2.1.4	Tier 484	22
3.2.1.5	Zusammenfassung der Serumenzymwerte	22
3.2.2	Gruppe II	22
3.2.2.1	Tier 485	24
3.2.2.2	Tier 486	24
3.2.2.3	Tier 487	24
3.2.2.4	Tier 488	24
3.2.2.5	Zusammenfassung der Serumenzymwerte	24
3.2.3	Gruppe III	25
3.2.3.1	Tier 489	25
3.2.3.2	Tier 490	25
3.2.3.3	Tier 491	27
3.2.3.4	Tier 492	27
3.2.3.5	Zusammenfassung der Serumenzymwerte	27
3.2.4	Gruppe IV	27
3.2.4.1	Tier 493	27
3.2.4.2	Tier 494	28
3.2.4.3	Tier 495	28
3.2.4.4	Tier 496	28
3.2.4.5	Zusammenfassung der Serumenzymwerte	28
3.2.5	Gruppe V	29
3.2.5.1	Tier 497	29
3.2.5.2	Tier 498	29
3.2.5.3	Tier 499	29
3.2.5.4	Tier 500	29
3.2.5.5	Zusammenfassung der Serumenzymwerte	32
3.3	Korrelation der quant. HBFS mit der alkalischen Phosphatase (AP)	31
4	DISKUSSION	33
4.1	Statistische Aussage	33
4.1.1	Ergebnisse der einzelnen Operationsgruppen	33
4.1.1.1	Gruppe I: End-zu-End Anastomose	33
4.1.1.2	Gruppe II: Choledocho-Jejunostomie	34
4.1.1.3	Gruppe III: Cholecysto-Jejunostomie	35
4.1.1.4	Gruppe IV: Interposition der Gallenblase	37
4.1.1.5	Gruppe V: Choledocho-Jejunostomie ohne direkte Anastomosennaht	37

4.2 Korrelation quant. HBFS: alkalische Phosphatase (AP) 38

4.3 Bedeutung der röntgenologischen Diagnostik 39

5 ZUSAMMENFASSUNG 40

TABELLEN UND ANLAGEN 42

LITERATURVERZEICHNIS 52

Lebenslauf

1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Mitte der fünfziger Jahre wurden die ersten experimentellen Lebertransplantationen durchgeführt (8, 51). 1963 publizierte STARZL et al. (42) die ersten an Menschen durchgeführten orthotopen allogenen Lebertransplantationen.
Den Hauptanteil an den rund 300 seither beschriebenen Transplantationen haben STARZL et al. (24, 25) mit rund 40% und CALNE (6) mit 20%. In Deutschland werden von PICHLMAYR und Mitarbeitern (4, 22) 7 Transplantationen aufgeführt (s.a. Tab. 1).

In der Vergangenheit hat sich der behinderte Gallenabfluß aus dem Transplantat als ständig wiederkehrendes Problem erwiesen. In ca. 30% aller Komplikationen kommt es zu veränderter Gallensekretion, wobei als eine wesentliche Ursache die chirurgisch-technische Schwierigkeit, Gallenabflußwege zu rekonstruieren, angesehen wird.
Ein zweites Problem stellt seither die exakte diagnostische Erfassung dieser pathologischen Veränderungen in ihrem Frühstadium dar.

1.2 Die Indikationen zur Lebertransplantation sind:

1.) Leberzirrhosen (biliäre, postnekrotische, alkoholische)
2.) Biliäre Atresien des Neugeborenen
3.) Primäre Malignome der Leber (Leberzell-Ca., Cholangio-Ca., Haemangioendotheliom)
4.) Solitäre Metastasen (z.B. Rektum-Ca.)
5.) Speicherkrankheiten der Leber (z.B. Galaktosämie, M. Wilson)

1.3 Die limitierenden Faktoren jeder Transplantation der Leber liegen

- im Alter des Patienten
- in den Tumorrezidiven bei 75% der tumorindizierten Lebertransplantationen (5)
- in der allgemein schlechteren Prognose bei Zirrhosen (4) und
- bei der begrenzten Anwendbarkeit bei angeborenen biliären Atresien aufgrund der anatomischen Gegebenheiten (38), des Fehlens geeigneter Spenderlebern und der zu erwartenden Retardierung des Gesamtorganismus bei anschließender immunsuppressiver Therapie (6).

1.4 Die seitherige 1-Jahres-Überlebensrate wird von PUTNAM et al. (24) und CALNE et al. (5, 6) mit rund 30% angegeben. Seit 1976 hat sie sich zwar gebessert (57), liegt jedoch in einem Bereich, der eine intensive Suche nach den Ursachen fordert.
Dabei erweisen sich mit ca. 30% aller Komplikationen (s. Tab. 1) die Veränderungen am galleableitenden System als die "Achillesferse" der Lebertransplantation (7, 12).

1.5 Die Diskussion über die Ursachen der biliären Komplikationen divergiert, im wesentlichen kommen

- Perfusionsschäden
- aszendierende Infektionen
- chir.-technische Probleme und
- immunologische Reaktionen in Frage (3, 4, 10, 17, 18, 20, 34, 40, 41, 43, 44, 45, 49, 50, 53).

Der behinderte Gallenabfluß aus einer transplantierten Leber jedenfalls ist Ausdruck polyätiologischer Schädigungen, deren Erkennung experimentell erfolgen sollte. Da von allen o.g. Autoren vorrangig eine Gal-

lengangsrekonstruktion gefordert wird, die

1) operativ einfach ist
2) sofort freien Abfluß garantiert und
3) aszendierende Infektionen vermeidet

ergibt sich im Rahmen dieser Arbeit folgende

1.6 Problemstellung:

Im Tierexperiment sollen an vorher nicht transplantierten Göttinger Zwergschweinen fünf verschiedene Gallenwegsanastomosen durchgeführt werden: Drei Anastomosen von STARZL et al. (46), eine von CALNE et al. (7), sowie eine von MÜLLER (19) modifizierte Anastomose von POTH (23). (Genaue Beschreibung siehe Kap. 2.1.1 ff.)
Nachfolgend soll geprüft werden, inwieweit Serologie, Röntgendarstellung und Nuklearmedizin imstande sind, die Probleme des Gallenabflusses darzustellen und welche Methode geeignet ist, derartige Abflußverzögerungen empfindlich genug und damit rechtzeitig anzuzeigen, im Hinblick auf eine eventuelle Reintervention.
Zum Versuchsende sollen die autoptisch gewonnenen Präparate von Gallengang und Anastomose makroskopisch und mikroskopisch beurteilt werden und, zusammen mit den o.g. Meßmethoden, geprüft werden, ob Empfehlungen zur orthotopen Lebertransplantation gegeben werden können.

2. MATERIAL UND METHODEN

Von 28 Göttinger Zwergschweinen wurden 5 Operationsgruppen zu je 4 Tieren gebildet. 8 Tiere dienten als Kontrollgruppe der nuklearmedizinischen und röntgenologischen Untersuchung.
Die nachfolgend aufgeführten Operationen erfolgten im Zeitverlauf, wie er in Tab. 3 angegeben ist, vom 10.1.79 bis einschließlich 23.1.79.

Die nüchtern belassenen Tiere wurden mit Stressnil und Atropin praemediziert, mit Ketanest i.m. und Rohypnol i.v. eingeleitet und intubiert. Die Narkose mit Halothan/N_2O/O_2-Gemisch erfolgte in Rückenlage unter Fixierung aller vier Extremitäten und der Schnauze.
Genaue Medikationsbeschreibungen aller Narkosen sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

2.1 Operationsmethoden

2.1.1 Gruppe I

End-zu-End-Anastomose des Ductus Choledochus

Cholecystektomie mit Unterbindung des Ductus cysticus (s. 2.4.1.4), Darstellung des Duct. Cho., Resektion einer ca. 3 mm breiten Manschette, Anastomose mittels zweier Ecknähte und einzelnen geknüpften Vorder- und Hinterwandnähten (Bild 1).

2.1.2 Gruppe II

Choledocho-Jejunostomie

mittels ausgeschalteter isoperistaltischer Jejunalschlinge nach Roux. Die Gallenblase wurde entfernt

(2.4.1.4), der Duct.Cho. wurde dargestellt, distal unterbunden und durchtrennt. Die Anastomose wurde End-zu-Seit am blind verschlossenen Y-Schenkel ausgeführt, ebenfalls mit Einzelnähten (Bild 2).

2.1.3 Gruppe III

Die Cholecysto-Jejunostomie

Anastomose des Gallenblasenfundus mit dem ausgeschalteten Y-Segment des Jejunums mit Einzelnähten.
Der Duct. Cho. wurde unterbunden (Bild 3).

2.1.4 Gruppe IV

Eine Gallenblaseninterposition

im Sinne einer Choledocho-Cholecysto-Choledochostomie wurde durchgeführt, indem man die Gallenblase mobilisierte, den Duct. Cho. auf 2 cm durchtrennte und die Gallenblase zwischenschaltete. Die Nähte der schräg geschnittenen, weil größerlumigen, Enden des Duct. Cho. wurden einzeln geknotet (Bild 4).

2.1.5 Gruppe V

Die Choledocho-Jejunostomie

ohne direkte Anastomosennaht ergibt sich nach Darstellung und Durchtrennung des Duct. Cho., Ausschalten einer Roux-Y-Schlinge, Schlitzen der Schlinge auf ca. 2 cm Länge an der antimesenterialen Seite, Fixieren des Duct. Cho. atraumatisch am proximalen Schlitze ca. 2 cm oberhalb seiner Mündung. Diese Mündung hängt frei ins Darmlumen.
Das distale Schlitzende wird vernäht, wobei der schräg im Schlitz verlaufende Duct. Cho. mitgefaßt wird, ohne seine Mucosa zu verletzen.
Durch abschließende seromuskuläre Nähte wird der Ductus Choledochus überwallt und liegt nun submucös (Bild 5).
Die Gallenblase wurde entfernt (s. 2.4.1.4).

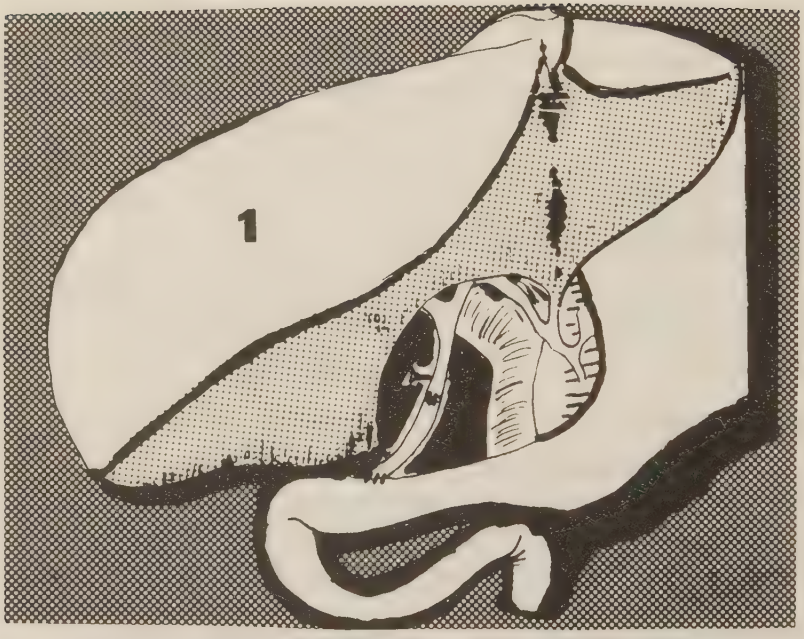


Abb. 1: End-zu-End Anastomose n. STARZL (46)

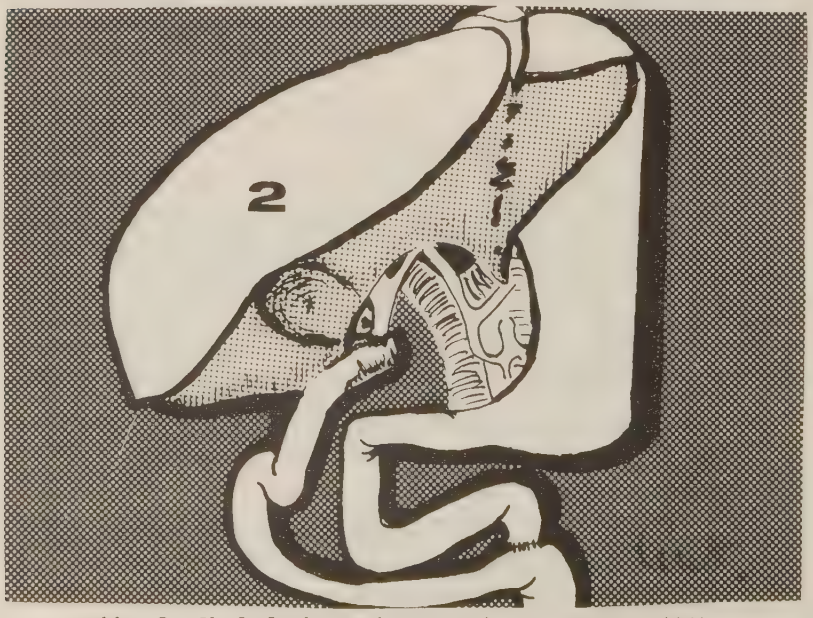


Abb. 2: Choledocho-Jejunostomie n. STARZL (46)

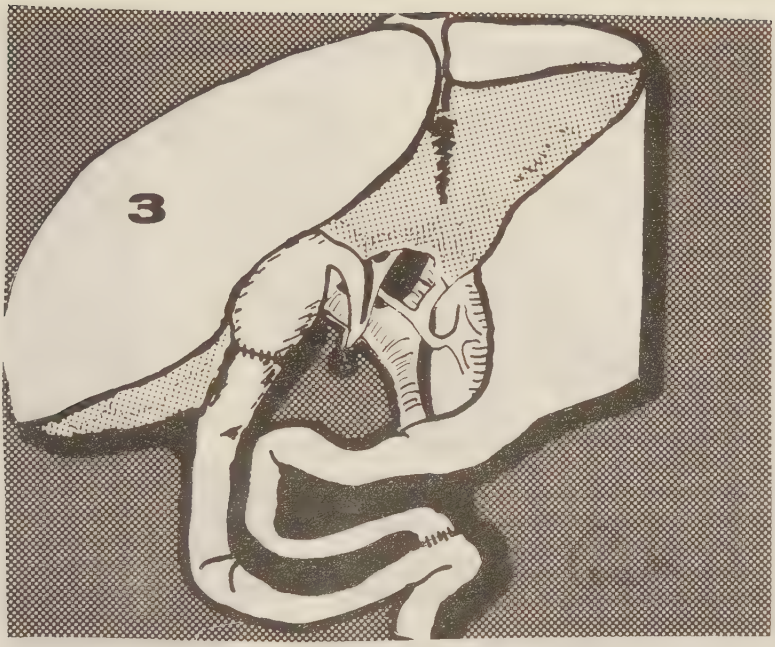


Abb. 3: Cholcysto-Jejunostomie n. STARZL (46)

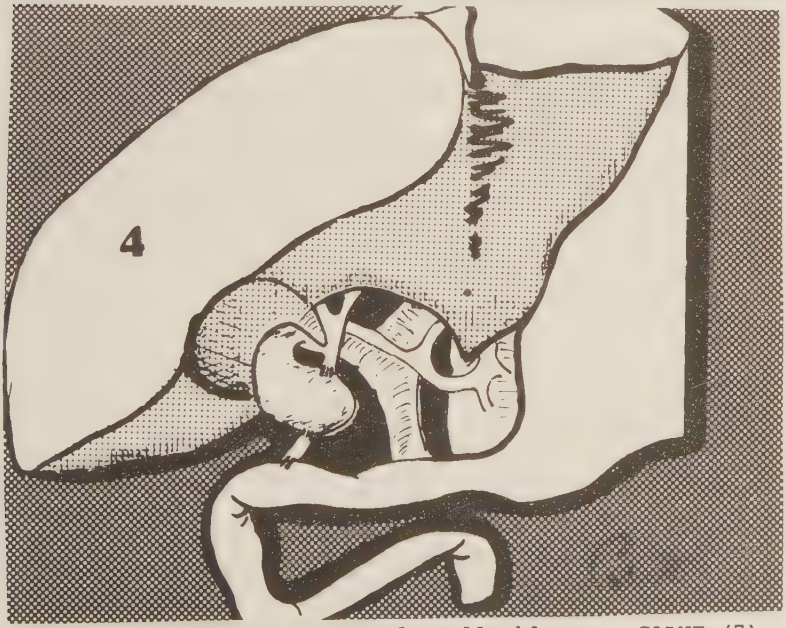


Abb. 4: Interposition d. Gallenblase n. CALNE (7)

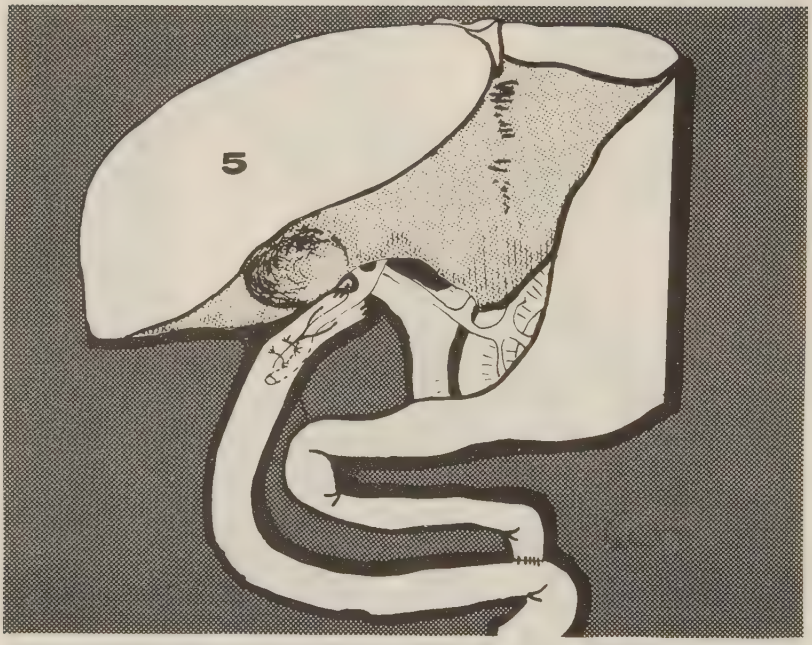


Abb. 5: Choledocho-Jejunostomie ohne direkte Anastomosennaht, n. POTH (23), modifiziert n. MÜLLER (19)

2.2 Serologie

Durch Punktion der Jugularvene wurden praeoperativ 20 ml Blut zur Bestimmung von Bilirubin, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, LAP, GOT und GPT gewonnen.

Postoperativ wurden, zu den Zeiten der Szintigraphie-Untersuchungen (s. unten) ebenfalls jeweils alle o.g. Parameter bestimmt.
Eine genaue Auswertung erfolgt in der Habilitationsschrift von MÜLLER (19) 1980.

2.3 Röntgen

Zur bildlichen Darstellung der Gallenwege im Anschluß an die nuklearmed. Untersuchung (s. unten) wurde eine Infusions-Cholangiographie mit Biliscopin^{R} angewandt unter Fortführung der Narkose (s. Tab. 2).
Ca. 45 Minuten post infusionem konnten Röntgenaufnahmen in LAO-position aufgenommen werden (Bild 6).

Verwendet wurden hochverstärkende Film-Folien-Kombinationen im Forma 24 X 30 cm, bei Anodenspannungen zwischen 55 und 65 KeV.
Die Weite des praeanastomotischen Ductus Choledochus wurde in mm. angegeben.

a)

b)

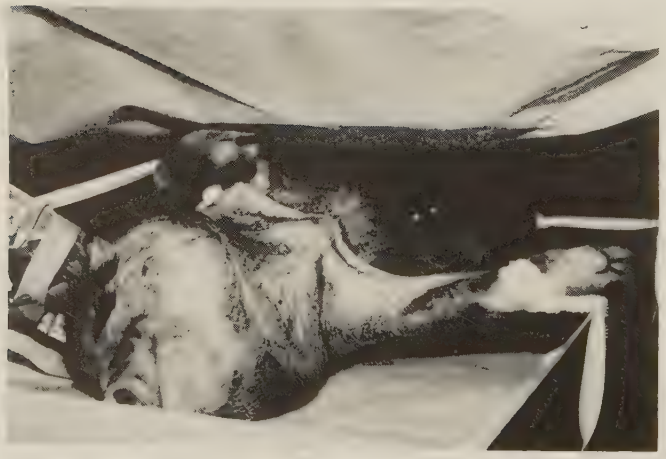


Abb. 6: Lagerung der Versuchstiere zur nuklearmedizinischen und zur Röntgen-Untersuchung (hier unter der Gamma-Camera).
a) Ansicht von re. lateral
b) Ansicht von cranial

2.4 Die quantitative hepatobiliäre Funktionsszintigraphie (quant. HBFS)

ist eine von SCHINDLER (36, 35, 37) entwickelte Methode zur quantitativen Bestimmung des Galleabflusses.

2.4.1 Prinzip der quant. HBFS

2.4.1.1 Metastabiles Technetium (^{99m}TC) mit einer Gamma-Strahlenenergie von 140 KeV und einer Halbwertszeit von 6h wird an Diaethyl-IDA gebunden, einem 1975 entwickelten Radiopharmakon (3, 14, 15, 16, 48, 54, 55).
^{99m}TC-Diaethyl-IDA hat sich seitdem als sehr günstiges Pharmakon zur nuklearmedizinischen Beurteilung von Leberdynamik und Galleabflüssen erwiesen.
(1, 2, 9, 11, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 39, 47, 52, 56)

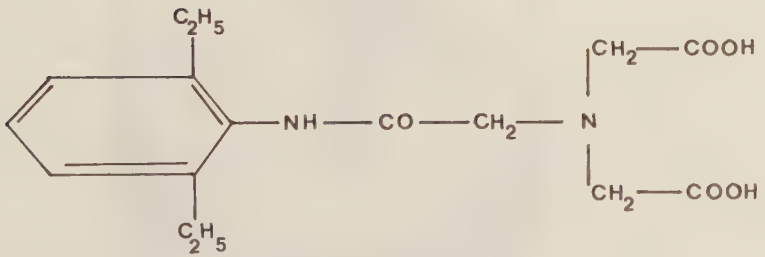


Abb. 7: Struktur von 2,6 Diaethyl-acet-anilido-imino-diacetat (Diaethyl-IDA)
Molekulargewicht: 367

2.4.1.2 Aufnahmeverfahren

Nach Bolus-Injektion von ^{99m}TC-Diaethyl-IDA in der Dosierung 0,06 mCi/kg Körpergewicht werden die Aktivitätsverteilungen registriert:

1.) als Photoszintigramme (s. a. Abb. 10)
2.) der Pharmakokinetik von ^{99m}TC Diaethyl-IDA entsprechend, als digital abgespeicherte Bilder in insgesamt 5 Phasen bei einer Gesamtuntersuchungsdauer von 62'20".

2.4.1.3 Auswertung

Das Leberparenchym in seiner Funktion und der Leberhilus werden erfaßt, indem in einer zeitlich geeigneten Phase (s.o.) zwei "regions of interest" gesetzt werden, wie in Abb. 8 dargestellt.

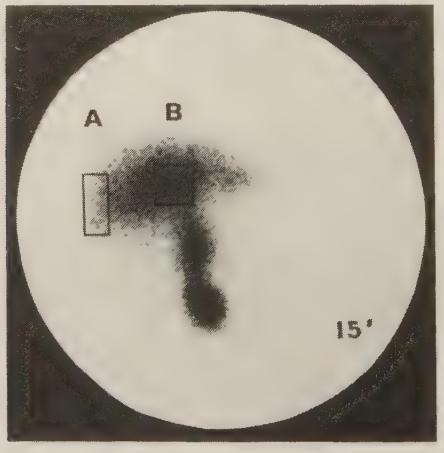


Abb. 8: Regions-of-interest zur quant. HBFS über dem Leberparenchym (A) und dem Leberhilus (B) einem Photoszintigramm unterlegt (15'p.i).

Die Impulsintegrale innerhalb der "regions of interest" über die gesamte Untersuchungsdauer erscheinen als Zeit/Aktivitätskurven des Leberparenchyms bzw. des Hilus. Sie entsprechen pharmakokinetisch in etwa Bateman-Funktionen.

Durch analoge Kurvensubtraktion der Parenchymkurve A von der Hiluskurve B erhält man die Hilusdurchfluß-kurve B' (Bild 9).

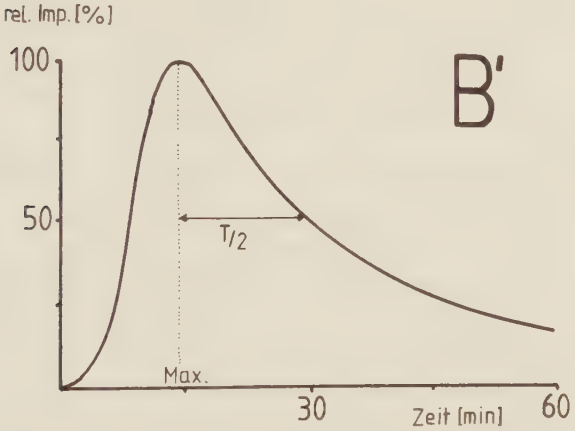


Abb. 9: Hilus-Durchflußkurve B' bei der quantitativen HBFS. Sie charakterisiert den Aktivitätsdurch-tritt am Leberhilus.

Der Anstieg von B' charakterisiert die Exkretion der Galle in den Duct. hepaticus, der Abfall von B' den Galletransport im Ductus hepaticus und Choledochus. Da dieser Transport von möglichen Abflußhindernissen bestimmt wird, ergeben sich die quantitativen Aussa-gemöglichkeiten bei den in Kap. 2.1.1 - 2.1.5 beschrie-benen Gallegangsanastomosen:

1.) normaler Hilusdurchfluß: kontinuierlicher Aktivitäts-abfall
2.) dyskinetischer Abfluß: "Hahnenkammkurve"
3.) Stau: Plateau, bzw. flach verlaufende Abflußphase.

Eine Quantifizierung ergibt sich aus der Kurve B' er-mittelten Halbwertszeit (HWZ) und dem Erreichen des Maximums (T_{Max}).

2.4.1.4 Operative Voraussetzung zur quant. HBFS

Die Galleblase muß entfernt werden, sofern sie nicht in den direkten Gallefluß eingeschaltet ist, da sie als parallel geschalteter Aktivitätsspeicher durch Füllung und Kontraktion pathologische Abflußphänomene vortäuschen kann (s.a. 4.1.1.4).

2.4.2 Praktische Durchführung der quant. HBFS

2.4.2.1 Zeitlicher Ablauf und vorbereitende Maßnahmen

Eine Woche postoperativ wurden 10 Tiere, je 2 einer Gruppe szintigraphiert.
4 Wochen postoperativ wurden alle Tiere szintigraphiert.
Im "Kurzzeitversuch" (8. - 10. Woche) kamen wieder je 2 einer Gruppe zur Messung, im "Langzeitversuch" (16. - 17. Woche) dann die restlichen.
Der abschließenden Szintigraphie schloß sich eine i.v. Cholangiographie mit Messung der Choledochusweite an.
Ebenso wurden insgesamt 8 nichtoperierte Tiere szintigraphiert, 5 davon cholangiographiert.

2.4.2.2 Die Narkosemedikation ist in Tab. 2 zusammengefaßt.

2.4.2.3 Die Lagerung auf dem Rücken wurde mit einer 30°-Rechtsdrehung (LAO position = left anterior oblique) kombiniert, da bei Operationstyp III und IV bei normaler Rückenlage Überlagerungen von Gallenblase und Choledochus vorkommen.
Gruppe I, II und V wurde cholecystektomiert (2.4.1.4), (Abb. 6).

2.4.2.4 Untersuchungsgerät: Gamma-Camera (Dyna 4, der Fa. Picker) mit hochauflösendem NaJ-Kollimator, 44 - 400 KeV mit 5600 Löchern.
Nach der Bolusinjektion von ^{99m}TC-Diaethyl-IDA werden die Aktivitätsverteilungen analog als Photoszintigramme und als digital abgespeicherte Bilder auf Magnetplatte registriert.

Zusätzlich werden 5', 15' 30' 45' 60' p.i. die einzelnen Phasen mittels Multiformatcamera (Fa. Picker) auf Röntgenfilm 20,4 X 25,4 cm abgelichtet.
Die digitale Erfassung und Beurteilung einzelner Bilder sowie die Gewinnung von Zeit-Aktivitäts-Kurven erfolgt über den on-line-Anschluß der Gamma-Camera an das EDV-Aufnahme/Auswertesystem Gamma 11.

3 ERGEBNISSE

3.1 Kontrolltiere

3.1.1 Serologie: Die durchschnittlichen Werte waren

Alkalische Phosphatase = 43 ± 9,8 [mU/m]
Gamma-GT = 18,6 ± 7,7

3.1.2 Röntgen

Die i.v.-Cholangiographie bei 5 Kontrolltieren ergab Gallengangsdurchmesser von 4-5 mm,

$\bar{d}$ = 4,5 ± 0,6 mm

3.1.3 Nuklearmedizin (Abb. 10)

Die Hilusdurchflußkurven B' (Anlage 1a) bei Tier 01, 44, 52 zeigten Diskontinuitäten durch die spontane Entleerung der Gallenblase während der Untersuchungszeit (siehe a. 2.4.1.4).
Bei Tier 02 und 52 wurde TC-IDA partiell paravenös injiziert und die Werte aus der Mittelwertsbestimmung herausgenommen.

T max (B') = 15,6 ± 2,3 [min]

T 1/2 (B') = 15,8 ± 4,0 [min]

Die obere 2 Sigma-Grenze der Halbwertszeit kann bei normalem Galleabfluß mit ca. 24 Min. angegeben werden, die für das Erreichen des Maximums mit ca. 20 Minuten.

3.2 Ergebnisse der einzelnen Operationsgruppen

Zeitlicher Ablauf, Röntgenergebnisse und makroskop. Morphologie sind in Tab. 3,
Serologie, Bakterologie und Histologie in Tab. 4,

die quant. HBFS-Ergebnisse in Anlage 1b - 1f zusammengefaßt.
Die Ergebnisse der serologischen Untersuchung (AP, YGT) werden jeweils gruppenweise zusammengefaßt.
Photoszintigramme zu Tieren der Op.-Gruppe I sind in Abb. 11 a-e für einen guten Abfluß, in Abb. 12 a-e für eine deutliche Abflußverzögerung dargestellt.

3.2.1 Gruppe I End-zu-End-Anastomose am Choledochus

3.2.1.1 Tier 481 entwickelte postoperativ eine Gallenabflußverzögerung, die bis zum Schluß anhielt. T_{Max} am Hilus war mit 33,6' (1. Wo.) und 36' (8. Wo) verzögert, die HWZ der Durchflußkurven nicht meßbar.
Die Anastomose zeigte bei der Autopsie leichte Verwachsungen bei einem Durchmesser von 0,5 mm und eine erhebliche Aufweitung des extrahepatischen Gallenganges, 9 mm. Ein Ikterus war deutlich erkennbar.

3.2.1.2 Tier 482 zeigte eine Woche postoperativ eine ausgeprägte Stauung mit vollständiger Rückbildung nach 4 Wochen und erneuter Stauung nach 8 Wochen. Die HWZ der Durchflußkurve war nur nach 4 Wo. mit 15,6' meßbar.
Der Gallengangsdurchmesser war normal weit (5 mm), ebenfalls der Anastomosendurchmesser (3 mm).

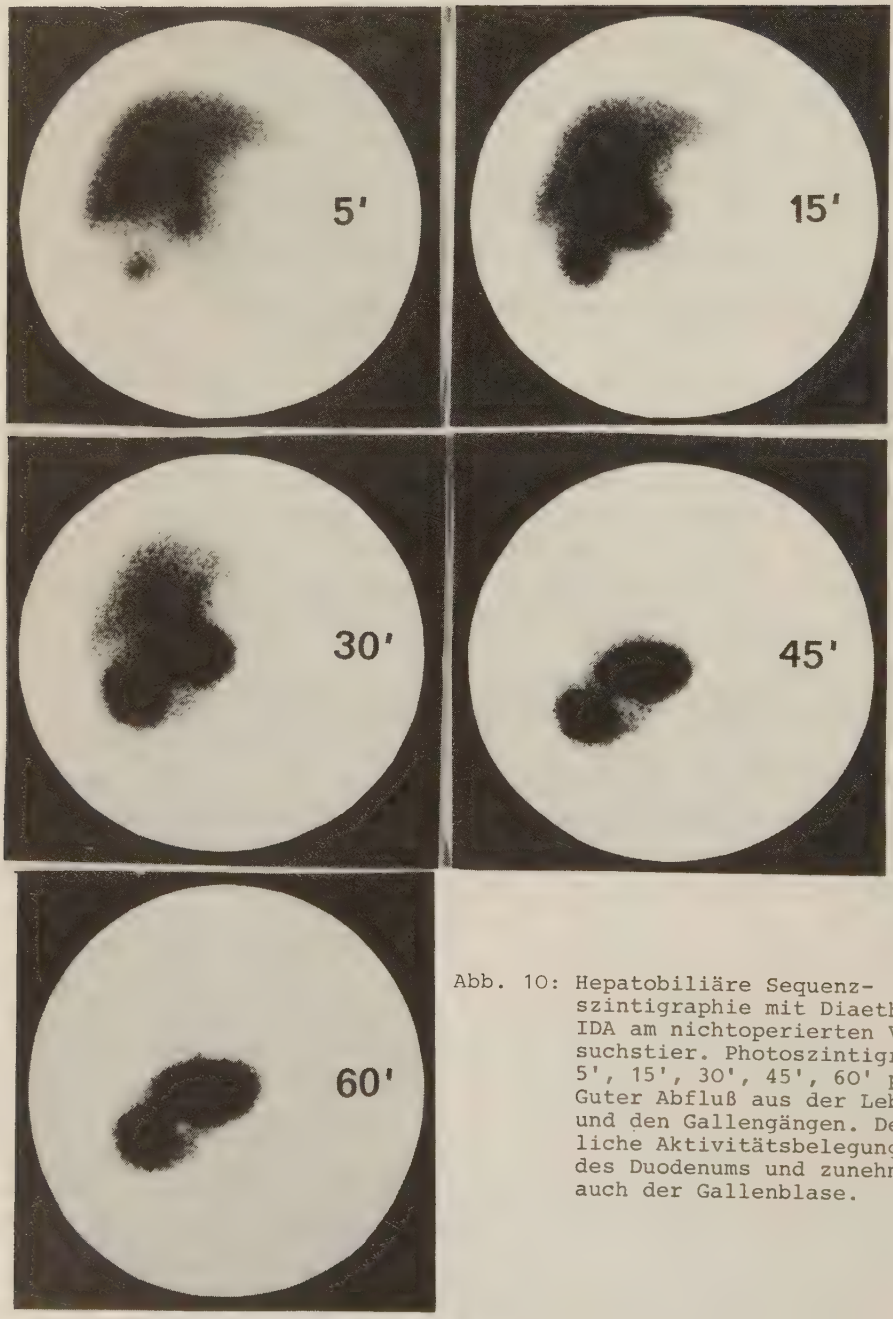


Abb. 10: Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mit Diaethyl-IDA am nichtoperierten Versuchstier. Photoszintigramm 5', 15', 30', 45', 60' p.i. Guter Abfluß aus der Leber und den Gallengängen. Deutliche Aktivitätsbelegung des Duodenums und zunehmend auch der Gallenblase.

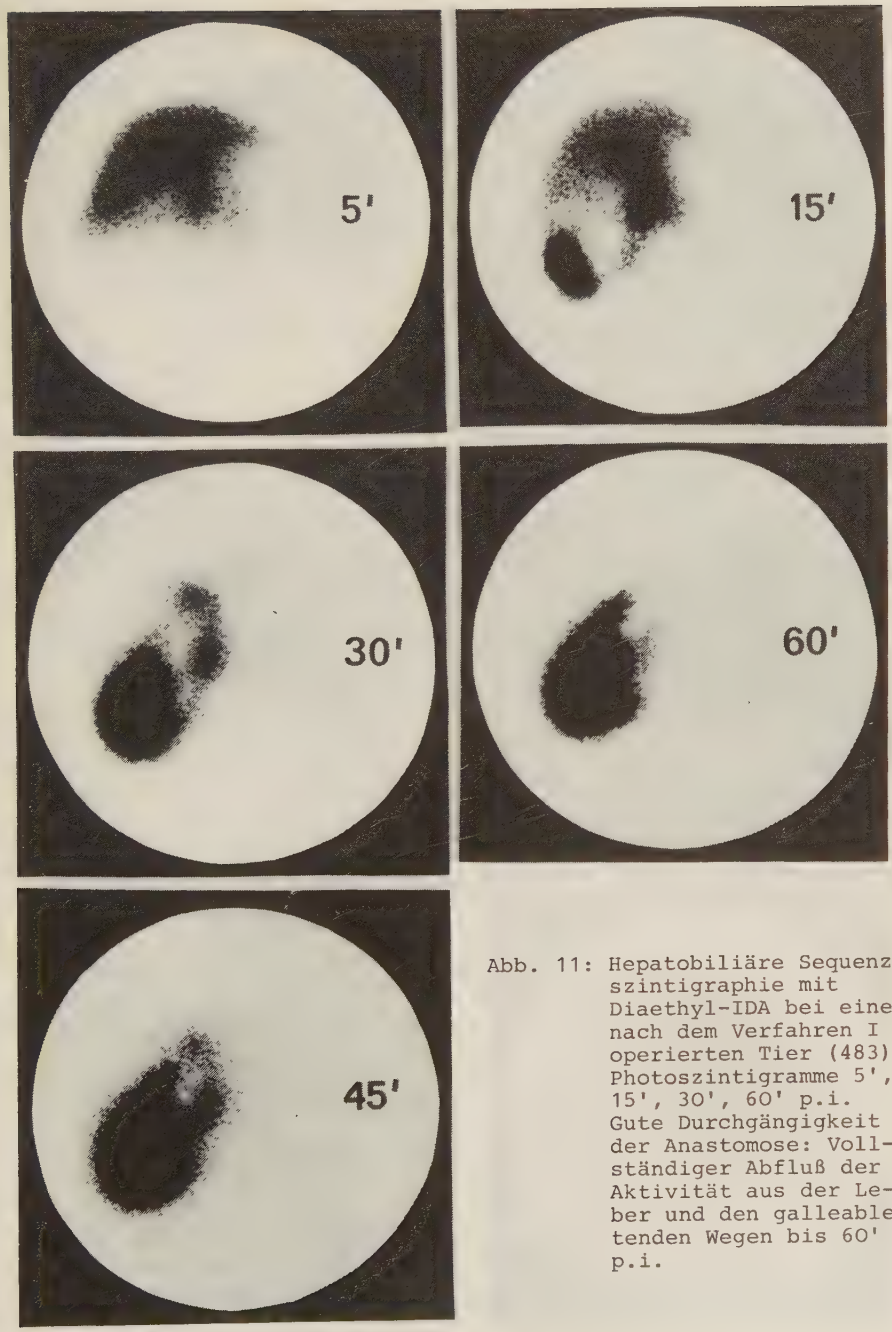


Abb. 11: Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mit Diaethyl-IDA bei einem nach dem Verfahren I operierten Tier (483). Photoszintigramme 5', 15', 30', 60' p.i. Gute Durchgängigkeit der Anastomose: Vollständiger Abfluß der Aktivität aus der Leber und den galleableitenden Wegen bis 60' p.i.

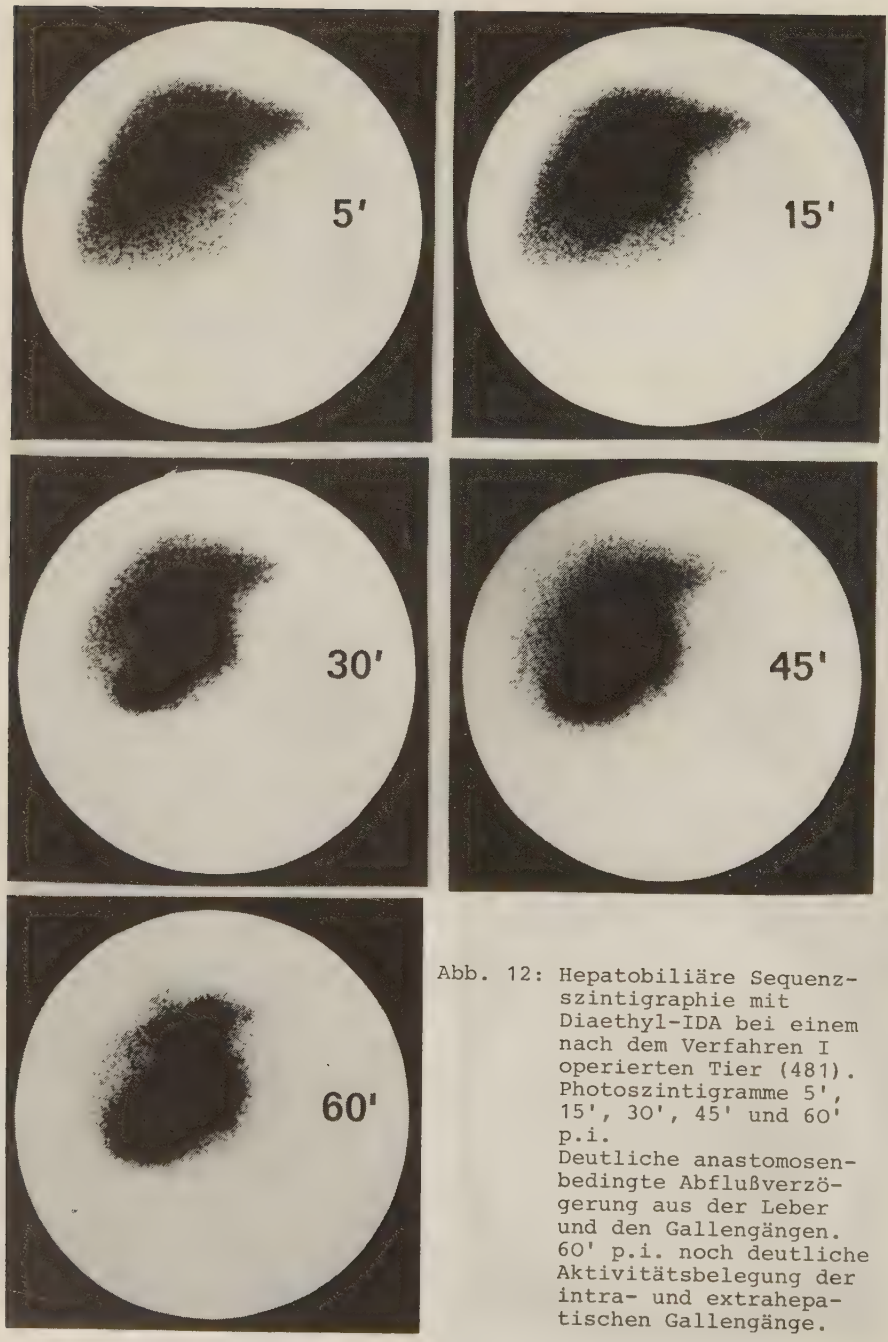


Abb. 12: Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mit Diaethyl-IDA bei einem nach dem Verfahren I operierten Tier (481). Photoszintigramme 5', 15', 30', 45' und 60' p.i.
Deutliche anastomosenbedingte Abflußverzögerung aus der Leber und den Gallengängen. 60' p.i. noch deutliche Aktivitätsbelegung der intra- und extrahepatischen Gallengänge.

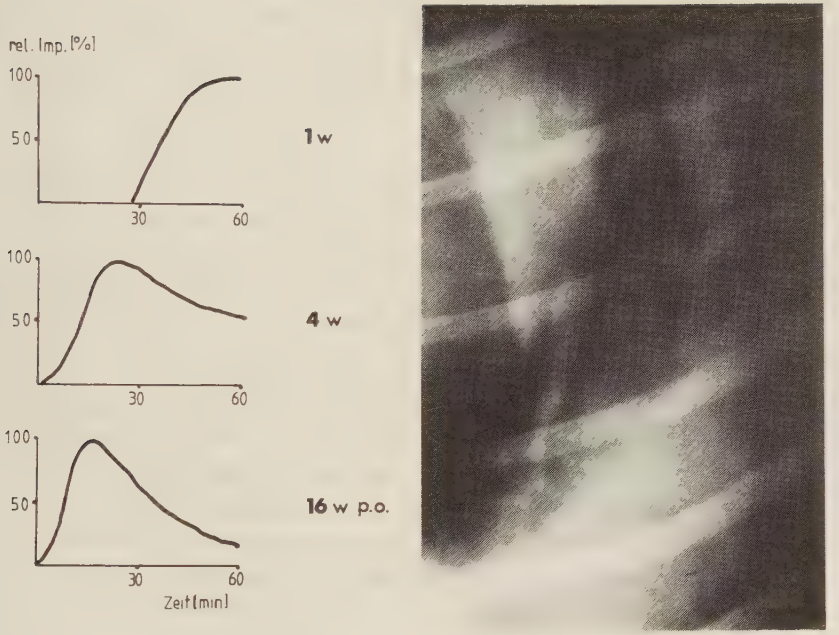


Abb. 13: Quantitative HBFS und abschließende Röntgenuntersuchung bei einem nach dem Operationsverfahren I operierten Tier (483) (End-zu-End-Anastomose des durchtrennten Choledochus).
Zum Abschluß der Untersuchungen guter Galleabfluß, schlanker Gallengang.

a) Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wochen p.o.
b) Infusions-Cholangiogramm 16 Wochen p.o.

Erläuterungen im Text.

3.2.1.3 Tier 483 entwickelte nach initialem Stau kontinuierlich verbesserte Abflüsse mit zuletzt 19,2' HWZ.
Die Anastomose zeigte einen trichterförmigen Kalibersprung auf 2 mm, eine Abflußbehinderung war jedoch nicht zu erkennen.
Der Choledochus war mit 4,5 mm normal weit (s. Abb. 13a, b).

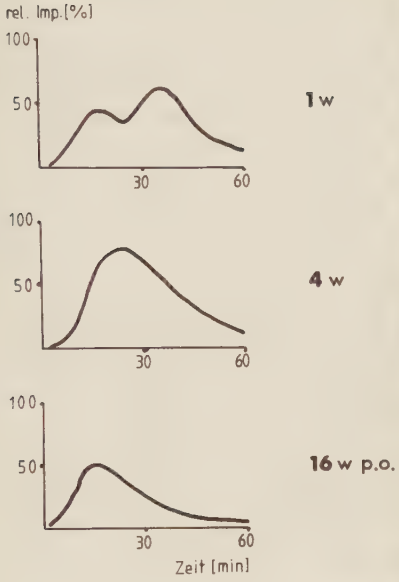
3.2.1.4 Tier 484 hatte nach 1 Woche mit 15,6' HWZ den schnellsten Hilusdurchfluß, verschlechterte sich nach 15 Wo. auf einen nicht mehr meßbaren Wert.
Der Gallengang war mit 4,5 mm normal weit. Die Anastomose war verengt (1,5 mm), ein Ikterus bestand nicht.

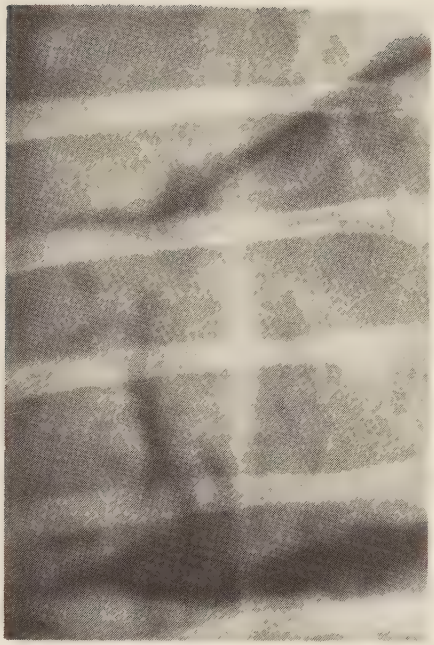
3.2.1.5 Zusammenfassung der Serumwerte der Gruppe I:

Postoperativ kam es zu einem starken Anstieg der Gamma-GT, der sich schon bei der nächsten Kontrolle den Normalwerten näherte. Die anfangs gleichfalls stark erhöhte alkalische Phosphatase blieb bis zum Versuchsende mit einem Mittelwert von 143,5 mU/ml signifikant erhöht.

3.2.2 Gruppe II Choledocho-Jejunostomie

imponierte durch den durchschnittlich schnellsten Hilusdurchfluß aller Gruppen, mit röntgenolog. normal weiten Gallengängen.
Die Anastomosen waren frei durchgängig.
Die Serumwerte lagen sämtlich unter dem Durchschnitt der anderen Gruppen.





a) b)

Abb. 14: Quantitative HBFS und abschließende Röntgenuntersuchung bei einem nach dem Operationsverfahren II operierten Tier (485) (Choledocho-Jejunostomie mit ausgeschalteter Roux-Y-Schlinge).
Zum Abschluß der Untersuchungen guter Galleabfluß, schlanker Gallengang:

a) Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wochen p.o.
b) Infusions-Cholangiogramm 16 Wochen p.o.

Erläuterungen im Text.

3.2.2.1 Tier 485 zeigte intial mäßigen Abfluß mit einer Normalisierung nach 16 Wochen auf 13,2' HWZ. Das relativ niedrige Maximum der Durchflußkurve nach 16 Wo. erklärt sich aus der starken statistischen Schwankung der schnellen Phase, die durch die Kurvensubtraktion noch verstärkt wird. Die autoptisch gemessene Anastomose war 3,5 mm weit.

Abb. 14a: Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wo. p.o.
Abb. 14b: Infusions-Cholangiogramm 16 Wo. p.o.

3.2.2.2 Tier 486 zeigte 1 Wo. postop. einen langsamen Abfluß, der sich nicht mehr als HWZ errechnen ließ. Bei der Szintigraphie nach 4 Wochen wurde das TC-IDA paravenös injiziert, der Versuch abgebrochen und anschließend nicht geröntgt. Nach 16 Wochen wurde wiederum kein venöser Zugang gefunden und deshalb auf eine Messung verzichtet.
Die Anastomose bei der Autopsie war 4 mm weit.

3.2.2.3 Tier 487 Der Hilusdurchfluß zeigte nach 4 bzw. 10 Wo. normale Kurvencharakteristika, die sich in Halbwertszeiten von 12,0' bzw. 15,6' errechnen ließen.
Gallengangsdurchmesser nach 10 Wochen: 5,0 mm.
Autopsie: Anastomose war frei von Stenosezeichen, Durchmesser 3 mm.

3.2.2.4 Tier 488 erreichte nach 4 Wochen mit 13,2' einen normalen Hilusdurchfluß. In der 9. Woche starb das Tier an rohypnolbedingter Atemdepression. Deshalb erfolgte keine weitere Szintigraphie und i.v. Cholangiographie. Die Anastomose war normal weit, ohne Stenosezeichen.

3.2.2.5 Zusammenfassung der Serumwerte der Gruppe II:

Alle untersuchten Parameter wiesen anfangs eine geringe Erhöhung auf, deren Signifikanz sich jedoch berechnen ließ. Die Gamma-GT normalisierte sich zum

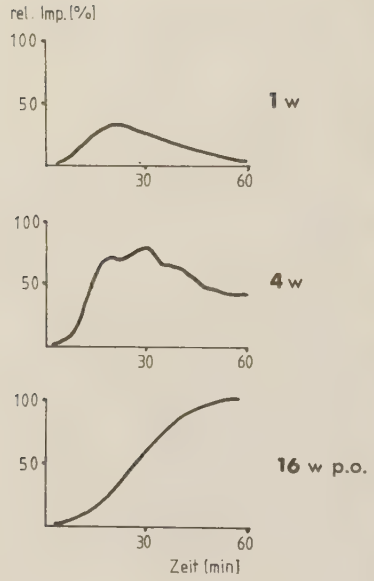
Versuchsende, die alkalische Phosphatase blieb leicht erhöht. Insgesamt lagen alle postoperativen Werte unter dem Durchschnitt der anderen Gruppen.

3.2.3 Gruppe III Cholecysto-Jejunostomie

3.2.3.1 Tier 489 entwickelte nach anfänglich mäßiger Abflußverzögerung (31,2') eine zunehmende Verschlechterung von 43,2' HWZ nach 4 Wochen bis zu einem Stau mit nicht meßbaren Werten nach 16 Wochen.
Der Choledochusstumpf war nach 16 Wochen mit 20 mm stark aufgetrieben, die Anastomose zeigte bei der Autopsie starke Stenosezeichen bei einem Restdurchmesser von 1 mm. Die Gallenblase war geweitet und fühlbar dünnwandig. Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase führte zu keinem Ergebnis, da durch die ausgeprägte Cholostase eine Durchmischung der Galle mit Kontrastmittel in der Gallenblase nicht stattfand.

Abb. 15a: Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wochen p.o.
Abb. 15b: Infusions-Cholangiographie 16 Wochen p.o.

3.2.3.2 Tier 490 mäßiger Abfluß nach 4 Wochen mit Besserung zum Versuchsende.
Anastomose normal weit, 3 mm, die Gallenblase war unauffällig.
Der Gallengang war leicht geweitet.



a) b)

Abb. 15: Quantitative HBFS und abschließende Röntgenuntersuchung bei einem nach dem Operationsverfahren III operierten Tier (489) (Cholecysto-Jejunostomie mit ausgeschalteter Roux-Y-Schlinge).

Zum Abschluß der Untersuchungen ausgeprägter Gallerückstau mit deutlicher Aufweitung des D. hepaticus und D. cysticus.

a) Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wochen p.o.
b) Infusions-Cholangiographie 16 Wochen p.o.

Erläuterungen im Text.

3.2.3.3 Tier 491 zeigte im Kurvenverlauf nach 4 Wochen keinen Abfluß und mäßigen Abfluß mit einer HWZ von 33,6' nach 10 Wochen.
Der Choledochusstumpf war aufgetrieben, im Röntgenbild auf 8 mm.
Die Anastomose war normal weit (3 mm), die Gallenblasenwand war verdickt.

3.2.3.4 Tier 492 Der Hilusdurchfluß während der 1. Untersuchung war wegen Bewegung des Tieres nicht meßbar. Er verzögerte sich über einen nicht mehr meßbaren Wert zum progressiven Stau nach 16 Wochen. Die Gallenblase stellte sich schwach dar. Der Choledochusstumpf war mit 15 mm stark geweitet. Die Anastomose maß 3,5 mm, die Gallenblase war röhrenförmig geschrumpft mit tastbar verhärteter Wand.

3.2.3.5 Zusammenfassung der Serumwerte der Gruppe III

Die Cholecysto-Jejunostomie erbrachte bei der ersten und zweiten postoperativen Kontrolle ähnliche Mittelwerte wie die vorbeschriebene Gruppe. Jedoch stellte sich zu Versuchsende eine deutliche Verschlechterung dar.

3.2.4 Gruppe IV Interposition der Gallenblase

Die Gallenblaseninterponate zeigten alle ggüb. dem HWZ-Mittelwert verzögerte Durchflüsse mit gleichen Kurvencharakteristika: flacher Anstieg, nach rechts verschobenes Kurvenmaximum und langsamer Kurvenabfall.

3.2.4.1 Tier 493: T/2 war zu keiner Zeit zu ermitteln, die Kurvencharakteristika wiesen in Kurve 1 und 2 progressiven Stau, in Kurve 3 (16. Wo.) stark verzögerten Abfluß auf.
Die röntgenologische Darstellung des Interponats war gut, der Durchmesser des Hauptgallengangs lag bei 10 mm.

Bei der Autopsie war die distale Anastomose auf 1 mm eingeengt, die davorgeschaltete Gallenblase stark aufgeweitet, in der Umgebung leicht verwachsen.

3.2.4.2 Bei Tier 494 war nur nach 10 Wochen die verlängerte HWZ mit 26,4' zu ermitteln, zuvor war die Abflußverzögerung zu groß.
Der distal auf 0,5 mm eingeengten Anastomose entsprach der erweiterte Choledochus mit 7 mm und das stark geweitete Interponat.

3.2.4.3 Tier 495 Die Durchflußkurven nach 4 und 10 Wochen zeigten Verzögerungen im Anstieg und Abfall, die sich in HWZ von 21,6 und 30' errechnen ließen.
Im Anschluß an die i.v. Cholangiographie starb das Tier an Atemdepression.
Die Röntgenuntersuchung ergab 5 mm Gallengangsweite, die tags darauf durchgeführte Autopsie zwei frei durchgängige Anastomosen mit je 2 mm und eine unauffällige Gallenblase.

3.2.4.4 Tier 496 zeigt in den Kurvenverläufen nur nach 16 Wochen eine meßbare HWZ (38,4'). Die ersatzweise herangezogenen Maxima am Hilus (T_{Max}): 50,4', 36,0' und 27,4' nach 1, 4, 16 Wochen waren Zeichen einer deutlichen bis mäßigen Abflußbehinderung.
Der Ductus Cho. war leicht geweitet, proximale und distale Anastomose normal weit, ebenso die Gallenblase ohne sicht- und tastbare Veränderung.

Abb. 16a): Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wo. p.o.
Abb. 16b): Infusions-Cholangiographie 16 Wo. p.o.

3.2.4.5 Zusammenfassung der Serumwerte Gruppe IV

Die Interposition führte unmittelbar postoperativ zur stärksten Erhöhung von Gamma-GT und alkal. Phosphatase. Die zweite und dritte Kontrolle brachte einen erheblichen Rückgang der Enzymaktivität. Statistisch signifikant erhöht waren Gamma-GT und alkal. Phosphatase.

3.2.5 Gruppe V Indirekte Choledocho-Jejunostomie

3.2.5.1 Tier 497 zeigte nach 4 und 10 Wochen progressiven Stau.
Röntgenologisch stellte sich der Choledochus nicht dar. Er war bei der Autopsie deutlich aufgestaut: die indirekte Anastomose war stenosiert und nicht mehr sondierbar.
Es kam zur Fistelbildung zw. Choledochus und blind verschlossenem Y-Schenkel nahe der Anastomose.

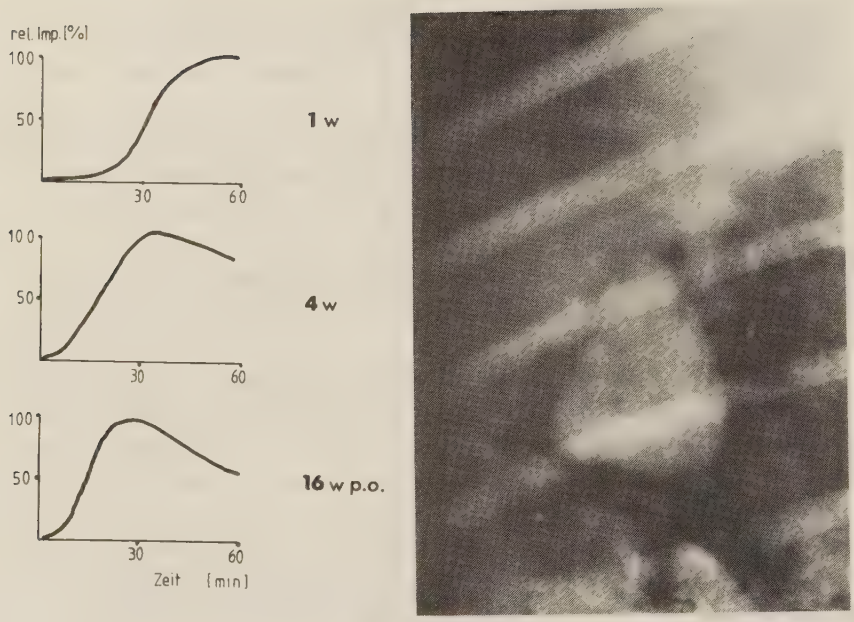
3.2.5.2 Tier 498 verbesserte seine Abflußzeit bei anfänglich diskreter Behinderung auf zuletzt 20,4', welche noch innerhalb der 1-σ-Grenze liegt.
Der Choledochus stellte sich dar und war auf 10 mm aufgetrieben.
Anastomosendurchmesser: 2 mm (normal)

Abb. 17a: Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wo. p.o.
Abb. 17b: Infusions-Cholangiographie 16 Wo. p.o.

3.2.5.3 Tier 499 zeigte leichten dyskinetischen Abfluß, bei annähernd normalen Hilusdurchflußzeiten. Der Gallengang war mit 6 mm leicht geweitet. Anastomosendurchmesser 3 mm.

3.2.5.4 Tier 500 zeigte nach 1 Woche keinen Abfluß, nach 4 Wochen dyskinetischen Kurvenverlauf mit Staumerkmalen bei begleitender Atemdepression. Nach 10 Wochen ebenfalls Gallestau, der nach 30' plötzlich durchbrochen wurde, nachdem Röntgenkonstrastmittel (Biliscopin^{R}) infundiert wurde. t 1/2 = 6'.
Auf dem Röntgenbild stellte sich Choledochus und Roux-Schlinge gut dar, Gallengangsweite 5 mm.

Die Anastomose war stenosefrei.

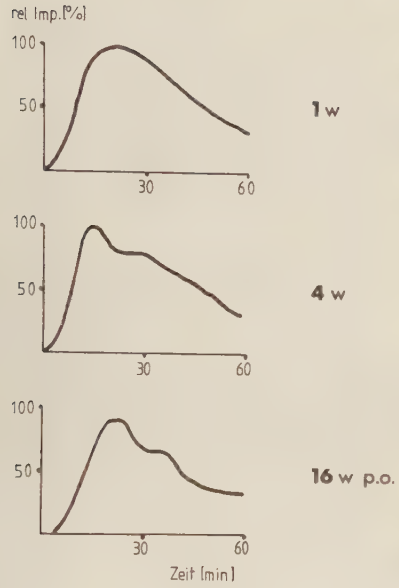


a) b)

Abb. 16: Quantitative HBFS und abschließende Röntgenuntersuchung bei einem nach dem Operationsverfahren IV operierten Tier (Gallenblasen-Interposition zwischen die durchtrennten Choledochusenden). (496)
Zum Abschluß der Untersuchungen mäßig ausgeprägter Gallerückstau mit geringer Aufweitung der Gallengänge.

a) Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wochen p.o.
b) Infusions-Cholangiographie 16 Wochen p.o.

Erläuterungen im Text.



a) b)

Abb. 17: Quantitative HBFS und abschließende Röntgenuntersuchung bei einem nach dem Operationsverfahren V operierten Tier (schräge Tunnelierung des freien Choledochusendes in die ausgeschaltete Roux-Y-Schlinge ohne direkte Schleimhautnaht). (498)

Zum Abschluß der Untersuchungen leichter Gallerückstau mit mäßiger Aufweitung des Gallengangs.

a) Hilus-Durchflußkurven 1, 4, 16 Wochen p.o.
b) Infusions-Cholangiographie 16 Wochen p.o.

Erläuterungen im Text.

3.2.5.5 Zusammenfassung der Serumwerte der Gruppe V

Bei der schräg implantierten Choledocho-Jejunostomie stieg die alkal. Phosphatase auf höhere Werte als bei allen anderen Anastomosenformen. Nach leichter Besserung, hpts. der Gamma-GT, zeigte sich bei Versuchsende weiterhin eine pathologische Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

3.3 Korrelation der quantitativen HBFS mit der alkalischen Phosphatase (AP)

Werden die Werte der AP bei der 2. und 3. postoperativen Untersuchung gegen die gewonnenen Hilushalbwertszeiten aufgetragen, ergibt sich folgendes Schaubild:

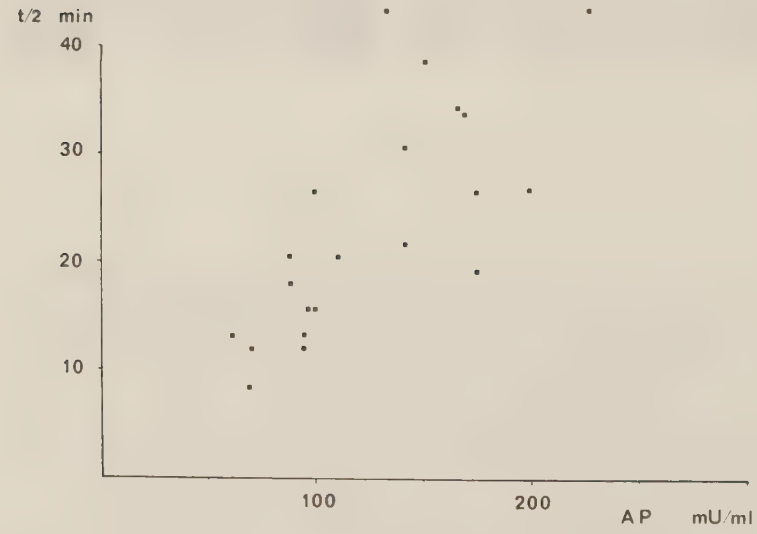


Abb. 18: Halbwertszeit am Hilus T/2 (B') und AP bei der 2. und 3. postoperativen Untersuchung.
$r = -0{,}723$.
Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0{,}522$.

4. DISKUSSION

Der behinderte Gallenabfluß ist, wie eingangs erwähnt, Ausdruck polyätiologischer Schädigungen, deren Erkennung experimentell erfolgen sollte.
Deshalb wurde versucht, an nicht transplantierten Tieren verschiedene Gallenwegsanastomosen hinsichtlich ihrer Funktion vergleichend zu beurteilen.

4.1 Statistisch hinreichend verläßliche Aussagen über die Operationstypen bezüglich des Gallenabflusses können nicht getroffen werden, weil zwischen den einzelnen Operationstypen keine signifikanten unterschiedlichen Werte der postoperativen Abflußparameter gemessen wurden und der Versuchsumfang mit 20 Tieren zu gering war. Das schließt jedoch nicht aus, daß bei den Versuchstieren Aussagen über den tatsächlichen Gallenabfluß möglich sind.

4.1.1 Ergebnisse der einzelnen Operationsgruppen

4.1.1.1 Die End-zu-End-Anastomose (Typ I) des Choledochus ist die physiologischste, weil sie den Sphincter Oddi in seiner Funktion beläßt. Die seitherigen Ergebnisse mit dieser Technik lassen erkennen, daß die Anastomose in hohem Maße einer ischämischen Schädigung mit folgender Nekrose oder narbiger Stenosierung ausgesetzt ist (6, 7, 41, 45, 46, 50, 53).
Zusammen mit postoperativ entstehenden Oedemen führt dies zum Rückstau in die Leber und zu bakterieller Kontamination, oder im Falle von Nekrosen, zu Fistelbildungen mit galliger Peritonitis.

In den eigenen Tierversuchen wurden Schrumpfungen verschiedener Ausprägung gefunden, die sich in stark un-

terschiedlichen Hilusdurchflußkurven darstellten. Eindeutig zuordnen ließ sich die verlängerte HWZ zu der stenotisch verengten Anastomose in zwei Fällen (Tier 481 und 484). Bei den beiden anderen Tieren (Tier 482 und 483) führten die postoperativ entstandenen Oedeme im Anastomosenbereich zum Aufstau und Veränderungen im Cholestase-Enzymmuster, die bei Tier 483 bis zum Ende des Versuchszeitraumes anhielten.
Die quant. HBFS läßt in dieser Gruppe sowohl das postoperativ entstandene Oedem als auch die später resultierende narbige Stenose erkennen. Sie erlaubt darüberhinaus im Tierversuch eine Verlaufsbeurteilung der Stenose bezüglich ihrer biliodynamischen Wirksamkeit.

4.1.1.2 Die Choledocho-Jejunostomie (Typ II) bietet den Vorteil einer breiten Anastomosierung durch die End-zu-Seit-Verbindung des Choledochus mit einem ausgeschalteten Dünndarmsegment nach Roux. Durch den möglichst lang gehaltenen Y-Schenkel soll zweierlei verhindert werden:

1.) ein Reflux von Darminhalt, wie er bei der Choledochoduodenostomie zu beobachten ist,
2.) eine aszendierende Infektion.

Der Nachteil dieser Technik besteht in der Umgehung des Sphincter Oddi als physiologischer Barriere gegen Reflux und Infektion.
Die Tiere der Gruppe II bestätigten durch ihre Hilusdurchflußzeiten und den von Anfang an frei durchgängigen Anastomosen den Vorteil der breiten, spannungsfreien End-zu-Seit-Verbindung, wobei die Cholestase-Enzymwerte unter dem Durchschnitt der anderen Gruppen lagen.
Eine aszendierende Infektion jedoch konnte in jedem Fall nachgewiesen werden: Bakterien der Darmflora in den Abstrichen und Iymphozytäre Durchsetzung der Submucosa als Zeichen entzündlicher Abwehr in den histolog. Präparaten. (s.a. Tab. 4)

Dies bestätigt die Ergebnisse von STARZL (46) und CALNE (7), die bei den Coledocho-Jejunostomien immer Cholangitiden nachweisen konnten. Die von MÜLLER (19) gemessene Bilirubinerhöhung bei den Tieren führt WALDRAM (50) auf die Existenz der Colibakterien und ihren enzymatischen Fähigkeiten zurück.
Trotz des allgemein guten Abflusses, den die quant. HBFS klar zeigt, scheint der Erfolg im Falle einer Transplantation durch die erhebliche Kontamination der Gallenwege unsicher, da die immunsuppressive Therapie jede Infektion aggravierend beeinflußt.

4.1.1.3 Die Cholecysto-Jejunostomie (Typ III) ist die häufigste Anastomosenform bei Transplantationen aufgrund biliärer Atresien und Choledochus-Carcinomen. Sie ist eine Fortführung der risikoreichen Cholecysto-Duodenostomie. (7, 24, 25, 45, 50) Die breite Seit-zu-Seit Anastomosierung ist einfach durchführbar. Die Blutversorgung der Gallenblase durch Äste der A.pancreatico-duodenalis bzw. A.cystica verhindert weitgehend Nekrosen im Anastomosenbereich. Die ausgeschaltete Roux-Y-Schlinge soll dabei die Kontamination mit Darmbakterien verhindern, der Erhalt möglichst vieler extrahepatischer Gallenwegsstrukturen soll die Möglichkeit einer Reoperation gewähren, falls biliodynamisch wirksame Abflußstörungen eintreten.
Drei wesentliche Schwachpunkte konnten in den Tierexperimenten bestätigt werden:

1. Über den Duct. cysticus fließt unter physiologischen Bedingungen nur ein Bruchteil der in der Leber produzierten Galle. Die histologischen Untersuchungen zeigten trotz seines Einschaltens in den kontinuierlichen Gallenabfluß mit der deutlich erhöhten Volumen- bzw. Durchflußbelastung Stenosierungen, die in verzögerten Abflußzeiten deutlich nachweisbar waren.

2. Die Gallenblase wird, da sie in den direkten Galleabfluß eingeschaltet ist, ihrer ursprünglichen Reservoir- und Austreibungsfunktion beraubt. Morphologisches Substrat war in zwei Fällen eine schlauchförmige Schrumpfung der Gallenblase mit bindegewebiger Wandverdickung, die wahrscheinlich durch aszendierende Infektion bedingt ist. Die Stenosierung des Duct. cysticus dürfte mit dieser Wandverdickung der Gallenblase zusammenhängen, die per continuitatem auf den Duct. cysticus übergreift.
3. Der Sekretionsdruck der Leber weitet bei bestehendem Abflußhindernis den blind verschlossenen Choledochus sackförmig auf. Dies führt bei ausgeprägter Stenose über eine (biliäre) Schädigung des Leberparenchyms zu einer veränderten Gallensalzzusammensetzung und darüberhinaus in dem vor der Anastomose gelegenen Blindsack zur Galleneindickung, eventuell zur Konkrementbildung.

In allen 4 Tieren ließen sich zum Teil extrem geweitete Choledochusstümpfe nachweisen (Tab. 3), (Tier 489: 20 mm), ein Tier, Nr. 492, hatte ein reiskorngroßes Konkrement im Choledochusstumpf.

Cholestasen manifestierten sich zum Ende des Untersuchungszeitraumes in durchweg erhöhten Serumenzymen, hauptsächlich der alkalischen Phosphatase und in einer Erhöhung der schwer löslichen Gallensalze, deren Pathomechanismus bereits eingehend untersucht wurde (7, 20, 34, 49, 50). Die quant. HBFS ist hier von besonderer Bedeutung als frühzeitig verläßlichem, nichtinvasivem Funktionsdiagnostikum, das dem Chirurgen eine Reintervention nach STARZL (41) anzeigt.

Die Cholecysto-Jejunostomie vereinigt alle gravierenden Nachteile: Cholestase, Reflux von Darminhalt und somit bakterielle Kontamination und beeinflußt somit den postoperativen Verlauf entscheidend. Da in rund

30 % derartiger Anastomosen Reoperationen fällig werden (41), erscheint der Erfolg dieser Methode zweifelhaft.

4.1.1.4 Die Interposition der Gallenblase (Typ IV) mit den Vorteilen der erhaltenen Papille, spannungsfreier Anastomosen und Umgehung des engen Duct. cysticus als Galleableiter zeigt bei den 4 Versuchstieren Durchflußverzögerungen ähnlicher Ausprägung.
Die Hilus-HWZ, bestätigt durch die Ergebnisse der Autopsie, belegen, daß durch die operative Mobilisation der Gallenblase eine Verlegung einer oder beider Anastomosen wahrscheinlich ist: In zwei Fällen waren die distalen Anastomosen stenosiert. CALNE et al. (6) versuchen deshalb, mittels T-Drainage diese für die LT entscheidende postoperative Komplikationen zu umgehen.
Die bakterielle Besiedlung des Interponats war hier trotz intakter Papille nachweisbar, wohl infolge des fehlenden unmittelbaren Sekretionsdruckes, jedoch in geringem Ausmaß.
Da das Interponat im Leberhilus liegt, müssen die Hilus-HWZ kritisch beurteilt werden (s.a. 2.4.1.4).
Die quant. HBFS gibt Aufschluß über den Abfluß aus der Leber in die Gallenwege am Hilus, dadurch können szintigraphisch schnellere Durchflüsse errechnet werden als dem Abfluß ins Duodenum entspricht.
Zur endgültigen Aussage müssen deshalb die Photoszintigramme herangezogen werden, die den Gallenabfluß aus dem Interponat in den Darm anzeigen.

4.1.1.5 Die Choledocho-Jejunostomie (Typ V) mit schräger Einpflanzung ohne direkte (bimuköse) Anastomosennaht soll die Vorteile der normalen Choledocho-Jejunostomie (s. dort) haben und dabei unter Umgehung des Sphincter Oddi Stenosen und ascendierende Cholangitiden vermeiden. Operativ-technisch soll das erreicht werden durch

einen kurzen, d.h. gut durchbluteten Choledochusstumpf, der in Peristaltikrichtung eingepflanzt wird. Die Szintigraphie zeigte, daß die Hilusdurchflußkurven allesamt verzögert waren und eine sog. Dyskinesie anzeigten. Als Gründe sind zu diskutieren:

1) Einengung des Lumens durch die überwallenden Nähte (Tier 497)
2) postoperativ entstandenes Oedem (Tier 499)
3) Intramuraler Verlauf des Choledochusstumpfes, der durch die Peristaltik zugedrückt wird (Tier 498, 499, 500).

Die Bildung papilleähnlicher Lippen an der Einmündungsstelle, nachdem das frei hängende Choledochusende abgestoßen wird, kann als Grund für die geringe Kontamination angesehen werden. Deshalb erscheint diese Methode geeignet, wenn der Sphincter Oddi umgangen werden muß. Im Hinblick auf die Gefahr aszendierender Cholangitiden bei orthotopen LT ist der schrägen Einpflanzung Vorrang vor der Choledocho-Jejunostomie (Typ II) zu geben.
Voraussetzung hierfür: Der postoperative freie Abfluß aus der Leber wird durch eine vorübergehende Drainage, wie sie von MÜLLER 1980 (19) als Endlos-Drainage angegeben wird, gewährleistet.

4.2 Korrelation quant. HBFS: Alkalische Phosphatase

Eine Korrelation des sehr spezif. Cholestase-Enzyms alkal. Phosphatase mit der HWZ am Leberhilus, d.h. der Geschwindigkeit des Galleabflusses ist gegeben. Der Korrelationskoeffizient beträgt:

$r = -0{,}723$

Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0{,}522$ (s. Diagramm Abb. 18)

Bei dieser Korrelation wurden die serologischen Werte der 1. postoperativen Untersuchung (1-2 Wo. p.o.) nicht berücksichtigt, weil exp. Untersuchungen gezeigt haben, daß die alkalische Phosphatase im Serum nach Unterbindung des Duct. Cho. längere Zeit (ca. 3-6 Tage) im Normbereich bleiben kann. (1, pers. Mitteilung). Demgemäß können die Werte der AP im Serum über ein tatsächliches Abflußhindernis im unmittelbaren postop. Zeitraum keinen Aufschluß geben.
Obige Korrelation zeigt, daß mit zunehmender Stabilisierung der Anastomose eine relativ gute Übereinstimmung zwischen dem tatsächlichen Grad der Abflußbehinderung (HWZ der quant. HBFS) und der konsekutiv auftretenden Veränderungen an den Gallenkapillaren (AP) zu verzeichnen ist. Die Korrelation wird beeinträchtigt durch die zusätzliche Schädigung der Gallenkapillaren infolge aszendierender Cholangitiden.

4.3 Bedeutung der röntgenologischen Untersuchung

Neben der Gewinnung von serologischen Parametern, insbesondere der alkalischen Phosphatase ist zur Beurteilung der Durchgängigkeit einzelner Anastomosen in erster Linie die HBFS unerläßlich. Die Röntgenuntersuchung kann hierfür nur zusätzliche Kriterien, so z.B. die Weite des praeanastomotisch gelegenen Hauptgallenganges liefern. Erfahrungsgemäß setzt die Aufweitung des galleableitenden Systems eine längerdauernde Abflußbehinderung voraus, d.h., daß die Abflußbehinderung der Aufweitung deutlich vorausgehen muß.
Zur frühzeitigen, bzw. hinsichtlich einer Reintervention rechtzeitigen Erkennung einer Galleabflußstörung erscheint die allein morpholog. Darstellung der Röntgendiagnostik als unzureichend. Dies gilt sowohl für die i.v. Cholangiographie als auch für die bei Transplantationen übliche perkutan-transhepatische Cholangiographie (PTC).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit behandelt die Frage, welche biliodigestive Anastomose hinsichtlich ihrer galleableitenden Funktion geeignet ist, bei orthotopen Lebertransplantationen angewandt zu werden.
Im Tierexperiment wurden an vorher nicht transplantierten Göttinger Zwergschweinen fünf verschiedene Gallenwegsanastomosen durchgeführt.
Nachfolgend wurde der Galleabfluß mit der quantitativen hepatobiliären Sequenzszintigraphie, der Infusionscholangiographie und der Bestimmung serologischer Parameter bestimmt. Zur vergleichenden Aussage wurde am Versuchsende autopsiert und histologisch nachuntersucht.
Die Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:
1.) Keiner der Anastomosen erwies sich als ideal.
Die Sphincter Oddi-erhaltenden Anastomosen (Typ I, IV) zeigen Stenosen oder narbige Schrumpfungen mit folgender Cholestase und sicher anzunehmender Transplantatschädigung in der frühen postop. Phase. Aszendierende Infektionen verschiedener Ausprägung belasten die Sphincter Oddi-umgehenden Anastomosen (Typ II, III, V). Eine beeinträchtigte Transplantatfunktion ist zu erwarten. Am geringsten ausgeprägt ist die Keimbesiedlung in dieser Dreiergruppe bei der Choledocho-Jejunostomie mit intramuralem Verlauf (Typ V).

2.) Daraus ergibt sich, daß künftig diejenige Anastomose berücksichtigt werden sollte, die den Sphincter Oddi beläßt (Typ I, IV) oder, wenn dies unmöglich ist, eine Sphincter-ähnliche Funktion erhält (Typ V).

Voraussetzung: Es muß sichergestellt sein, daß die Galle von Anfang an frei abfließen kann. Denkbar ist die Schienung mittels T-Drainage oder Endlosdrainage,

die auch Spülungen der Gallenwege erlauben.
3.) Zur Beurteilung der Durchgängigkeit einzelner Anastomosen ist die quant. hepatobiliäre Funktionsszintigraphie am besten geeignet.

OP-Team			Anzahl der Transpl.	Abstoßungsreakt. akut	chron.	%	biliäre Komplikationen Verschluß	Fistelung	biliäre Komplikat. insg.	%
1963	STARZL	(42)	3	-	-	-	-	-		
1972	MARTINEAU	(18)	40		1	2,5	4		4	10%
1973	WILLAMS	(53)	26	1	2	11,5	1	3	10	38%
1974	STARZL	(45)	82	1		-	17	8	25	30%
1975	WALDRAM	(50)	33	-	-	-	12	14	14	42%
1976 1977	STARZL	(46, 41)	93	6	6	13	24	8	32	34%
1977	CALNE	(5)	57						50	87%*
1977	CALNE	(6)	60	-	5	8	1	17	18	30%
1978	PICHLMAYR u. BOCKHORN	(22) (4)	7		2	35	-	-	2	35%

Tab. 1 Vergleichende Darstellung des prozentualen Anteils der Abstoßung und der biliären Komplikationen an der Gesamtzahl der Transplantationen 1963-1978.

* Dieser Prozentsatz wurde nicht aufgeschlüsselt.

Beachte: In rund 1/3 der Fälle Probleme der Gallenableitung
In nur 10% der Fälle Abstoßungsreaktionen

Tabellarische Narkoseprotokolle Tab.2

A) 36 Std. Nahrungskarenz — alle Tiere

B) Prämedikationen

2^h praeop. bzw. praeszi:

- 0,5 mg ≙ 1 ml Atropinsulfat i.m. (cascan)
- 2 mg/kg ≙ 1 ml/20kg Stressmil^R i.m. (Jannsen)

alle Tiere

C) Narkose bei den Operationen

1. Einleitung

- 10-15 mg/kg ≙ 0,2-0,3 ml/kg Ketanest^R (Parke-Davis) i.m.
- 0,2 mg/kg ≙ 0,2 ml/kg Rohypnol^R i.v. (Roche)

2. Intubationsnarkose

- Halothan: 0,5-0,8% /N_2O:60% / O_2:30-40%
  mit Bennet Respirator, peep
- Rüsch-Tubus Ch:27

D) Narkose bei der Szintigraphie und beim Röntgen

1. Prämedikation s.o.

2. Einleitung

- 10-15 mg/kg Ketanest^R i.m.
- Maskennarkose Halothan/N_2O/O_2

3. weiterführende Injektionsnarkose

- 0,2-0,4 mg/kg Rohypnol^R i.v. oder:
  0,5-1 mg/kg Valium^R (Roche) i.v.
- 5-25 mg/kg Ketanest^R i.v. oder allein:
  25-30 mg/kg Nembutal^R i.v. ≙ 0,4-0,5 ml/kg
- Thromboseprophylaxe: 10 000 i.E. Liquenin^R in 500 ml
  Tutofusin B^R (Pfrimmer)

Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Tierversuche, die radiologischen und morpholog. (makr.) Ergebnisse Tab. 3

Tier-Nr.	Op.-Gruppe	Datum OP.	Datum Lap.	ÜLZ	T/2 .Hilus	ØGallengang (Rö)		ØAnast.	Gallenblase	Stenose-zeichen
481	I	10.1.	14.3.	9	>	9		0,5	-	++
482		10.1.	14.3.	9	>	5		3,0	-	-
483		10.1.	25.4.	15	19,2	4,5		2,0	-	(+)
484		11.1.	27.4.	15	◇	4,5		1,5	-	+
485	II	11.1.	4.5.	16	13,2	4,5		3,5	-	-
486		11.1.	4.5.	16	>	-*		4	-	-
487		15.1.	20.3.	10	15,6	5,0		3	-	-
488		15.1.	12.3.	9	13,2	- *		3	-	-
489	III	15.1.	11.5.	16	>	20		1	stark geweitet	++
490		16.1.	27.3.	10	◇	6		3	normal	-
491		16.1.	27.3.	10	33,6	8		3	normal	-
492		16.1.	11.5.	16	>	15		3,5	schlank	-
493	IV	17.1.	18.5.	17	>	10	prox. 2	dist. 1	stark geweitet	+
494		17.1.	30.3.	10	26,4	7	3	0,5	stark geweitet	+
495		17.1.	30.3.	10	30,0	5	2	2	normal	-
496		22.1.	18.5.	17	38,4	6	2	2	normal	-
497	V	22.1.	4.4.	10	>	-*		0	-	++
498		22.1.	18.5.	16	20,4	10		2	-	-
499		23.1.	28.5.	17	20,4	6		3	-	-
500		23.1.	4.4.	10	6,0**	5		2,5	-	-

Zeichenerklärung: > nicht meßbar erhöht, ◇ guter Abfluß, keine Kurvensubtraktion möglich
* kein Röntgen, ** Biliscopin^{R} induziert,
- neg., frei durchgängig, (+) schwach stenosiert, + stenosiert, ++ stark stenosiert.

Ergebnis-Übersicht der Serologie, Bakteriologie und Histologie der Tierversuche Tab. 4

Tier-Nr.	Op.-Gruppe	alkal.P'ase* (AP) (mU/ml) 2.US	3.US	γ-GT** (mU/ml) 2.US	3.US	Keimbesiedlung (bakt. Cholangitis)	Histologie (histolog.Cholangitis)
481	I	408	330	68	42	Ø	Ø
482		99	72	16	13	Ø	Ø
483		132	174	26	12	+	+
484		146	152	19	29	Ø	+
485	II	88	61	59	15	Ø	Ø
486		-	196	31	39	+++	+++
487		99	94	69	30	+++	++
488		-	105	27	27	+++	+
489	III	226	262	38	37	+++	+
490		149	204	21	19	+++	Ø
491		204	168	33	26	+	+
492		130	146	37	53	++	+
493	IV	88	83	25	39	+	Ø
494		209	89	16	21	+	Ø
495		165	141	54	54	+	Ø
496		95	50	19	19	++	Ø
497	V	512	586	81	36	Ø	Ø
498		66	110	22	29	+	++
499		89	88	12	13	+	Ø
500		273	99	15	19	+	Ø

Zeichenerklärung: * normal AP: 43 ± 9,8, ** normal γ-GT: 18,6 ± 7,7
Ø keine, + schwach, ++ mittel, +++ massiv

1a

O - Nicht operierte Tiere

Ergebnisse der quantitativen HBFS im Tierversuch

Tierversuch Nr.	Leber-Parenchym (A) T_{Max} (min)	Leber-Parenchym (A) T/2 (min)	Hilus-Durchfluß (B') T_{Max} (min)	Hilus-Durchfluß (B') T/2 (min)
O1	7,2	28,8	18,O	16,8
O2	(9,6)	(42,O)	(24,O)	(26,4)
17	4,8	16,8	12,O	14,4
34	7,2	26,4	18,O	22,8
44	6,O	24,O	15,6	16,8
45	1O,8	14,4	15,6	12,O
52	6,O	19,2	14,4	12,O
53	(7,2)	(63,5)	(15,6)	(3O,O)

Mittelwerte: 7,O ± 2,1 21,6 ± 5,7 15,6 ± 2,3 15,8 ± 4,O

(ohne Berücksichtigung der Tierversuche Nr. O2, 53)

1. Anastomosentyp

Ergebnisse der quantitativen HBFS im Tierversuch (+ AP)

Tier-Nr.	Versuchs-Nr.	Leber-Parenchym (A) T_{Max} (min)	Leber-Parenchym (A) T/2 (min)	Hilus-Durchfluß (B') T_{Max} (min)	Hilus-Durchfluß (B') T/2 (min)	AP (U/I)
481	13	14,4	31,2	33,6	>	408
	35	9,6	31,2	36,0	>	330
482	06	30,0	>	>	>	77
	15	9,6	26,4	20,4	15,6	99
	36	32,4	>	38,4	>	-
483	03	24,0	45,6	51,5	>	72
	16	10,8	18,0	24,0	43,2	132
	46	8,4	14,4	16,8	19,2	174
484	14	4,8	18,0	16,8	15,6	146
	47	7,2	24,0	(+)	(+)	152

Zeichenerklärung: > nicht meßbar erhöht
(+) guter Abfluß
keine Kurvensubstraktion möglich

1c

2. Anastomosentyp

Ergebnisse der quantitativen HBFS im Tierversuch (+ AP)

		Leber-Parenchym (A)		Hilus-Durchfluß (B')		
Tier-Nr.	Versuchs-Nr.	T_{Max} (min)	T/2 (min)	T_{Max} (min)	T/2 (min)	AP (U/I)
485	04	6,0	20,4	39,6	12,0	70
	18	6,0	16,8	14,4	18,0	88
	48	9,6	22,8	14,4	13,2	61
486	32	9,6	32,4	32,4	>	196
487	19	7,2	15,6	18,0	12,0	99
	37	6,0	15,6	12,0	15,6	94
488	20	7,2	16,8	15,6	13,2	105

Zeichenerklärung: > nicht meßbar erhöht

1d

3. Anastomosentyp

Ergebnisse der quantitativen HBFS im Tierversuch (+ AP)

		Leber-Parenchym (A)		Hilus-Durchfluß (B')		
Tier-Nr.	Versuchs-Nr.	T_{Max} (min)	T/2 (min)	T_{Max} (min)	T/2 (min)	AP (U/I)
489	09	7,2	18,0	16,8	31,2	61
	21	7,2	24,0	19,2	43,2	226
	50	10,8	46,8	60,0	>	262
490	24	8,4	20,4	18,0	26,4	149
	39	10,8	33,6	14,2	(+)	204
491	22	9,6	36,0	36,0	>	204
	38	6,0	22,8	14,4	33,6	168
492	08	8,4	30,0	(B)	(B)	121
	23	15,6	39,6	49,2	>	130
	51	24,0	>	>	>	146

Zeichenerklärungen: > nicht meßbar erhöht
(+) guter Abfluß
keine Kurvensubtraktion möglich
(B) Bewegung des Tieres während der Untersuchung
Keine Durchflußbestimmung möglich

4. Anastomosentyp

Ergebnisse der quantitativen HBFS im Tierversuch (+ AP)

		Leber-Parenchym (A)		Hilus-Durchfluß (B')		
Tier-Nr.	Versuchs-Nr.	T_{Max} (min)	T/2 (min)	T_{Max} (min)	T/2 (min)	AP (U/I)
493	07	36,0	>	>	>	363
	25	15,6	28,8	51,6	>	88
	54	13,2	34,8	32,4	>	83
494	27	13,2	50,4	33,6	>	209
	41	12,0	44,4	32,4	26,4	89
495	26	6,0	31,2	25,2	21,6	165
	40	8,4	37,2	24,0	30,0	141
496	10	20,4	48,0	50,4	>	204
	28	12,0	39,6	36,0	>	95
	55	9,6	32,4	27,6	38,4	50

Zeichenerklärung: > nicht meßbar erhöht

1f

5. Anastomosentyp

Ergebnisse der quantitativen HBFS im Tierversuch (+ AP)

		Leber-Parenchym (A)		Hilus-Durchfluß (B')		
Tier-Nr.	Versuchs-Nr.	T_{Max} (min)	T/2 (min)	T_{Max} (min)	T/2 (min)	AP (U/I)
497	29	18,0	>	>	>	512
	42	36,0	>	>	>	586
498	12	6,0	22,8	20,4	27,6	198
	31	6,0	15,6	15,6	34,2	66
	56	7,2	22,8	26,4	20,4	110
499	30	6,0	21,6*	25,2	8,4*	89
	57	7,2	26,4	13,2	20,4	88
500	11	18,0	>	>	>	273
	33	9,6	44,4	50,4	>	-
	43	9,6	34,8*	34,8	6,0*	99

Zeichenerklärung: > nicht meßbar erhöht
(*) Biliscopin-Infusion während der Untersuchung

LITERATURVERZEICHNIS

1) BÄHRE, M., H.J. BIERSACK, H.P. BREUEL, H. DEGEN, F. BUSCH, V. GROULS, H. LINDSTAEDT und M. THIELEN: Tierexperimentelle Untersuchungen mit Tc-Diaethyl-HIDA bei akutem komplettem Gallengangsverschluß. Nucl. Med. 18, 215-220 (1979)

2) BIERSACK, H.J., H.P. BREUEL, H. ALTBLAD und E. BELL: Morphologische und funktionelle Kriterien der hepatobiliären Funktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-Diaethyl-IDA bei Parenchymikterus. Nucl. Med. 18, 204-207 (1979)

3) BIERSACK, H.J., M. THIELEN, R. KNOPP, H.P. BREUEL und C. WINKLER: Funktionsszintigraphie der Leber und der Gallenwege mit ^{99m}Tc-Diaethyl-IDA. Fortschr. Röntgenstr. 127, 422-427 (1977)

4) BOCKHORN, H.: Die allogene Lebertransplantation. Habilitationsschrift Tübingen, 1978. (Chirurgische Klinik)

5) CALNE, R.Y.: Invited commentary. World J. Surg. 1, 172-174 (1977)

6) CALNE, R.Y.: A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation. Ann. Surgery 184, 605-609 (1976)

7) CALNE, R.Y. and R. WILLAMS: Orthotopic liver transplantation: the first 60 patients. Brit. med. J. 1, 471-476 (1977)

8) CANNON, J.A.: Liver transplantation. Transplant. Bull. 3, 7-15 (1956)

9) CHIOTELLIS, E., C. SAWAS-DIMOPOULOU, C. KAUTOLIDIS and M. CONSTANDINIDES: ^{99m}Tc-HIDA, a gallbladder imaging agent.
Europ. J. Nucl. Med. 3, 41-46 (1978)

10) DALOZE, P., G. FOURTANIER, M. BEAUDOIN, J. CORMAN, C. SMEESTERS and J. SARIC: Biliary funktion after liver transplantation.
Transpl. proceedings 9, 309-312 (1977)

11) FONDA, U. and B. PEDERSEN: ^{99m}Tc-Diaethyl-HIDA:
Eur. J. Nucl. Med. 3, 87-89 (1978)

12) FORTNER, J.G.: invited commentary.
World J. Surg. 1, 174-175 (1977)

13) GARNIER, H., J.P. CLOT and G. CHOMETTE: Orthotopic transplantation of the porcine liver.
Surg. Gynec. Obstet. January 105-111 (1970)

14) HARVEY, E., M. LOBERG and M. COOPER: A new radio-pharmaceutical for hepato-biliary imaging.
J. Nucl. Med. 16, 533 (1975)

15) LOBERG, M.D., A. FIELDS, E. HARVEY and M. COOPER: "Radiochemistry of Tc-HIDA".
J. Nucl. Med. 17, 537 (1976)

16) LOBERG, M.D., M. COOPER, E. HARVEY, P. CALLERY and W. FAITH: Development of new radio-pharmaceuticals based on N-Substitution of iminodiacetic acid.
J. Nucl. Med. 17, 633-638 (1976)

17) MARCHIORO, T.L., K.A. PORTER, T.C. DICKINSON, T.D. FARIS and T.E. STARZL: "Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation".
Surg. Gyn. Obstet. 121, 17-31 (1965a)

18) MARTINEAU, G., K.A. PORTER, J. CORMAN, B. LAUNOIS, G.T. SCHROTER, W. PALMER, C.W. PUTNAM, C.G. GROTH, C.G. HALGRIMSON, J. PENN and T.E. STARZL: "delayed biliary duct. obstruction after orthotopic liver transplantation". Surgery 72, 604-610 (1972)

19) MÜLLER, G.: Die Galleabflußstörungen nach orthotoper Lebertransplantation. Habilitationsschrift Tübingen, 1980 (Chirurgische Klinik)

20) MYBURGH, J.A., C. ABRAHAMS, D. MENDELSOHN, C.J. MIENY and J. BERSOHN: "Cholestatic phenomenon in hepatic allograft rejektion in the primate". Transpl. proceedings 3, 501-504 (1971)

21) PAUWELS, S., M. STEELS, L. PIRET and C. BECKERS: "Clinical Evaluation of Tc-99m-Diaethyl-IDA in hepatobiliary disorders". J. nucl. Med. 19, 883-888 (1978)

22) PICHLMAYR, R., H. BOCKHORN and G. TIDOW: Erfahrungen bei 7 orthotopen Lebertransplantationen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 374, 642 (1978)

23) POTH, J.: "Implantation of the pancreatic duct into the gastrointestinal tract". Surgery 2, 693-704 (1944)

24) PUTNAM, C.W. and T.E. STARZL: "Transplantation of liver". Surg. Clin. N. Amer. 57, 361-373 (1977)

25) PUTNAM, C.W., C.G. HALGRIMSON, L. KOEP and T.E. STARZL: "Progress in liver transplantation". Wld. J. of Surg. 1, 165-175 (1977)

26) REICHELT, H.G.: "Die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie - Entwicklung, Methodik, Empfehlungen für die klinische Anwendung.
Fortschr. Röntgenstr. 127, 427-433 (1977)

27) REICHELT, H.G.: "Funktionsgestörte Roux-Y-Schlinge bei biliodigestiven Anastomosen".
Chirurg. 48, 777-780 (1977)

28) REICHELT, H.G. und R. PICHLMAYR: "Nuklearmedizinisch-diagnostische Exploration biliodigestiver Anastomosen".
Fortschr. Röntgenstr. 127, 567-571 (1977)

29) REICHELT, H.G. und H. BOCKHORN: Hepato-biliäre Sequenzszintigraphie.
Chirurg. 49, 491-495 (1978)

30) REICHELT, H.G., G. LANGENBERG und D. LÖHLEIN: "Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie in prä- und postoperativer Oberbauchdiagnostik".
Chirurg 48, 583-587 (1977)

31) REICHELT, H.G., H.ST. STENDER, F.W. SCHMIDT und H. HUNDESHAGEN: "Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie - Fortschritte in der Abklärung von Rest- und Nachbeschwerden Cholecystektomierter".
Fortschr. Röntgenstr. 128, 451-459 (1978)

32) ROSENTHALL, L., E.A. SHAFFER, R. LISBONA and P. PARE: "Diagnosis of hepatobiliary disease by ^{99m}Tc-HIDA Choleszintigraphy".
Radiology 126, 467-474 (1978)

33) RYAN, J., M. COOPER, M. LOBERG, E. HARVEY and S. SIKORSKI: "Technetium - 99m - labeled N-(2,6Dimethyl-phenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid".
J. Nucl. Med. 18, 995-1002 (1977)

34) SCHAFFNER, F. and H. POPPER: "Cholestasis is the result of hypoactive, hypertrophic SER in the hepatocyte".
Lancet, August, 355-359 (1969)

35) SCHINDLER, G.: Vergleichende röntgenologische und nuklearmedizinische Untersuchungen zum Galleabfluß nach Cholecystektomie.
Habilitationsschrift Tübingen, 1980
(Med. Strahleninstitut)

36) SCHINDLER, G. und K. KÜPER: Vergleichende röntgendiagnostische und nuklearmedizinische Untersuchungen zur Abflußkinetik der galleableitenden Wege.
Jahrbuch der Schweizer Gesellschaft für Radiologie und Nuklearmedizin Kongreßreferate 22./23.6.1979

37) SCHINDLER, G., G. MÜLLER, W. MÜLLER-SCHAUENBURG, K. KÜPER und U. FEINE: Klinische und experimentelle Ergebnisse der quantitativen hepatobiliären Sequenzszintigraphie (HBSS).
Die Klinische Relevanz d. Nuklearmedizin, 17. Int. Jahrestagung d. Ges. f. Nukl. Med., 1979

38) SERFLING, H.J., K.L. SCHOBER und W. SCHMITT: Spezielle Chirurgie.
2. Aufl., Leipzig: Ambrosius Barth 1978.

39) SMITH, R.B., J. COUPAL, F.H. DE LAND and J.W. TRIPLETT: "Pharmakokinetics of hepatobiliary imaging agents in rats".
J. Nucl. Med. 20, 45-49 (1979)

40) STARZL, T.E., A. FRANCAVILLA, K.A. PORTER and J. BENICHOU: "The effect upon the liver of evisceration with or without hormone replacement".
Surg., Gyn., Obstet. 146, 524-532 (1978)

41) STARZL, T.E., C.W. PUTNAM, J.F. HANSBROUGH, K.A. PORTER and H. REID: "Biliary complication after liver transpl."
Surgery 81, 212-221 (1977)

42) STARZL, T.E., T.L. MARCHIORO, K.N. KAULLA, G. HERMANN, R.S. BRITTAIN and W.R. WADDEL; "Homotransplantation of the liver in humans".
Surg. Gyn. Obstet. 117, 659-676 (1963)

43) STARZL, T.E., T.L. MARCHIORO, R.T. HUNTLEY, O. RIFKIND, D.T. ROWLANDS, T.C. DICKINSON and W.R. WADELL: "Experimental and clinical homotransplantation of the liver".
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 739-765 (1964)

44) STARZL, T.E., A. FRANCAVILLA, C.G. HALGRIMSON, F.R. FRANCAVILLA, K.A. PORTER, T.H. BROWN and C.W. PUTNAM: "Theo origin hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood".
Surg., Gyn., Obstet. 137, 179-199 (1973)

45) STARZL, T.E., M. ISHIKAWA, C.W. PUTNAM, K.A. PORTER, R. PICACHE, B.S. HUSBERG, C.G. HALGRIMSON and G. SCHROTER: "Progress in and deterrents to orthotopic livertransplantation".
Transplantation proceedings, 6, 129-139 (1974)

46) STARZL, T.E., K.A. PORTER, C.W. PUTNAM, G. SCHROTER, C.G. HALGRIMSON, R. WEIL III, M. HOELSCHER and H. REID: "Orthotopic liver transplantation in 93 patients".
Surg. Gyn., Obstet. 142, 487-505 (1976)

47) STÖFFLER, G., H. HOLZER, H. CHAHBAZI und G.F. FUEGER: Abdominelle Radioaktivität, Blutspiegel und kumulative Harnausscheidung von ^{99m}Tc-Diaethyl-IDA (SN) nach oraler Verabreichung.
In: Hepatobiliäre Funktionsszintigraphie mit IDA-Derivaten. Hrsg.: BIERSACK, H.J., J. MAHLSTEDT.
Darmstadt: G-I-T-Verlag 1979

48) SUBRAMANIAN, G., CHANDER, SINGH, DHAM, LAKSHMIPATHI und SINGH: A new radiophermaceutical for Gallbladder
Studies: ^{99m}Tc-Sn-LIDA-Complex.
Nucl. Med. 16, 83-85 (1977)

49) THUREBORN, E.: Human hepatic bile, composition, changes due to altered enterohepatic circulation.
Acta Chir. Scand. Suppl. 303, 5-63 (1963)

50) WALDRAM, R., R. WILLAMS and R.Y. CALNE: "Bile composition and bile cast formation after transplantation of the liver in man".
Transplantation 19, 382-387 (1975)

51) WELCH, C.S.: A note on transplantation of the whole liver in dogs.
Transplant. Bull. 2, 54-59 (1955)

52) WILLAMS, J.A.R., R.J. BAKER, J.F. WALSH and M.A. MARION: "The role of biliary scanning in the investigation of the surgically jaundiced patient".
Surg. Gynec., Obstet. 144, 525-530 (1977)

53) WILLAMS, R., M. SMITH, K.B. SHILKIN, B. HERBERTSON, V. YOYSEY and R.Y. CALNE: "Liver transplantation in man, 26 cases".
Gastroenterology 64, 1026-0148 (1973)

54) WISTOW. B., G. SUBRAMANIAN, J. McAFFEE, R. HALL, G. GAGNE and R. HENDERSON: "An Evaluation of ^{99m}Tc-labeled HIDA derivatives as hepatobiliary agents in experimental animals.
J. Nucl. Med. 17, 545 (1976)

55) WISTOW, B., G. SUBRAMANIAN, R. van HEERTUM, R. HENDERSON, G. GAGNE, and J. McAFFEE: An Evaluation of ^{99m}Tc-labeled hepatobiliary agents".
J. Nucl. Med. 18, 455-461 (1977)

56) WOLF, F., E. KRÖNERT und G. REGLER: "Nuklearmedizinische Diagnostik der Leber und Gallenwege mit ^{99m}Tc-markierten Verbindungen".
Fortschr. Med. 96, 455-462 (1978)

57) WOLFF, H., M. HALM, K. LUDWIG, G. OTTO, H. PAHLIG, D. SCHMIDT und W. SCHUBERT: Leber-, Gallen- und Pacreaschirurgie.
1. Aufl. Berlin: VEB Volk und Gesundheit 1978

LEBENSLAUF

Mein Name: Heinz Hermann Gut, ich wurde am 28. Juli 1952 in Winnenden geboren.
Meine Eltern sind: Heinrich Gut, Oberstudienrat und Irmtraut Gut, geb. Koch.
In Fellbach, unserem Wohnort, absolvierte ich Grundschule und Gymnasium, das Abitur bestand ich 1972.
Zwei Jahre Wehrdienst im Sanitätsbataillon Esslingen, Ernennung zum Reserveoffizier, folgten.
1976 Studium der Medizin in Gießen, nach dem Physikum 1978 Fortsetzung in Tübingen.
Erfolgreicher Studienabschluß mit dem Dritten Ärztlichen Staatsexamen am 29. April 1982 in der Medizinischen Klinik Bad Cannstatt.
Dissertationsarbeit von 1978 - 1981 am Zentrum für Experimentelle Chirurgie in Tübingen.
Seit 1979 Erwerb von Leistungsnachweisen für die Anerkennung als Sportmediziner.